

**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**GRADO EN FÍSICA**  
**TRABAJO DE FIN DE GRADO**  
**Curso Académico [2020 – 2021]**

**Título:**

CUANTIFICACIÓN METABÓLICA CEREBRAL  
ESTRIATAL DE LA ACTIVIDAD  
DOPAMINÉRGICA MEDIANTE PET-CT CON  
FLUORODOPA ( $^{18}\text{F}$ -DOPA)

**AUTOR:**

Jesús Martínez Gandía

**TUTORES:**

Dra. Aurora Crespo de la Jara

Dr. Francisco Javier García Cases

## Resumen

La creciente implantación de exámenes PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -DOPA para detectar la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales del cuerpo estriado en pacientes con síndromes parkinsonianos clínicamente inciertos y la ausencia de métodos estandarizados de semi-cuantificación que proporcionen parámetros de normalidad o afectación, han sido los dos hechos propulsores de este proyecto, llevado a cabo a través de los resultados del examen PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -DOPA para un total de 34 pacientes con y sin afectación en el metabolismo dopaminérgico. En este trabajo se ha realizado un intento de proporcionar un método de semi-cuantificación que, a través de la triangulación geométrica del putamen y de la obtención parámetros SUV logre analizar el conjunto de datos, parámetros y coeficientes obtenidos y que aunados estandaricen un modelo capaz de conformar un apoyo sólido y objetivo al diagnóstico clínico. La metodología para la implantación de este método, así como la discusión de su eficacia para la interpretación del diagnóstico a través de este, está ampliamente abordada en el desarrollo de este trabajo a través de un estudio matemático-computacional que analiza la consistencia de este en su estimación analítica y simulada de posibles incertidumbres.

Los resultados obtenidos de diversos coeficientes, creados en este estudio y dependientes de los parámetros de semi-cuantificación, demuestran la capacidad de diferenciar sujetos con integridad en la actividad dopaminérgica de aquellos con alteraciones compatibles con síndromes parkinsonianos, logrando establecer intervalos para dichos coeficientes que diferencien diversos grupos según la afectación dopaminérgica. Por lo que la combinación de dichos coeficientes es capaz de conformar un apoyo cuantitativo para aspectos del diagnóstico como la asimetría antero-posterior y lateral de la afectación en el estriado; así como la diferenciación de sujetos que presentan una alteración hipometabólica generalizada en todo el estriado.

## **Abstract**

The increasing implementation of 18F-DOPA PET-CT examinations to detect the loss of functional dopaminergic nerve endings of the striatum in patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes and the absence of standardized methods for semi-quantification that provide parameters of normality or impairment have been two important and decisive factors to address this piece of research. For this purpose, 34 patients with and without dopaminergic metabolic symptoms have been selected to illustrate the results of the examinations of 18F-DOPA PET-CT. Therefore, this present project aims to provide a semi-quantification method which, by means of geometric triangulation of the putamen and the SUV parameters, manages to analyze the set of data, parameters and coefficients obtained. These aforesaid together standardize a model capable of providing solid and objective support for clinical diagnosis. In order to approach this study and analysis, the methodology selected to carry out this project will be discussed thoroughly alongside its efficacy for the interpretation of the diagnosis. It is worth mentioning that this analysis is based on a mathematical-computational study that assesses the consistency of it in its analytical and simulated estimation of possible uncertainties.

The results obtained from various coefficients, created in this study and dependent on the semi-quantification parameters demonstrate the ability to differentiate subjects with integrity in dopaminergic activity from those with alterations compatible with parkinsonian syndromes, managing to establish intervals for these coefficients that differentiate various groups according to dopaminergic involvement. Thus, the combination of these coefficients can form quantitative support for diagnostic aspects such as the antero-posterior and lateral asymmetry of the striatal involvement, alongside the differentiation of subjects that present a generalized hypometabolic alteration in the entire striatum.

# Índice

<b>1. Introducción y objetivos</b>	<b>6</b>
<b>2. Fundamentos teóricos</b>	<b>7</b>
2.1. Fundamentos Físicos en PET-CT . . . . .	7
2.1.1. Rayos X . . . . .	7
2.1.2. Decaimiento radiactivo. Emisión de positrones . . . . .	9
2.1.3. Funcionamiento del equipo PET-CT . . . . .	11
2.1.4. Radiofármacos . . . . .	14
2.2. Neurotransmisores cerebrales. Dopamina. . . . .	15
2.2.1. Vía Nigroestriada. Parkinsonismos. . . . .	16
2.2.2. Uso de $^{18}\text{F}$ -DOPA como radiofármaco PET. . . . .	17
2.3. Cuantificación de imágenes en PET . . . . .	18
2.3.1. Cuentas Absolutas . . . . .	19
2.3.2. Curvas de actividad temporal. Modelos compartimentales . . . . .	19
2.3.3. Standardized Uptake Value. Modelos de semi-cuantificación . . . . .	20
<b>3. Metodología</b>	<b>27</b>
3.1. Metodología de la exploración . . . . .	27
3.2. Metodología de la cuantificación . . . . .	28
<b>4. Desarrollo experimental</b>	<b>37</b>
4.1. Error debido al efecto de volumen parcial (PVE) . . . . .	37
4.2. Consistencia de los parámetros SUV . . . . .	38
4.3. Implementación del método de triangulación . . . . .	39
4.4. Análisis anatómico-morfológico del estriado . . . . .	43
4.5. Definición de coeficientes de afectación . . . . .	44
<b>5. Resultados y conclusiones</b>	<b>48</b>





---

<b>Anexos</b>	<b>57</b>
<b>I. Metodología del examen <math>^{18}\text{F}</math>-DOPA PET-CT</b>	<b>57</b>
<b>II. Script. Acotación de errores en la triangulación</b>	<b>68</b>
<b>III. Tablas de resultados</b>	<b>72</b>
III.1. Datos pacientes de estudio . . . . .	72
III.2. Valores medios de parámetros de cuantificación . . . . .	73
III.3. Valores medios por lado y sujeto de $k_{PC}$ y $R_{PC}$ . . . . .	75
<b>Referencias</b>	<b>77</b>

## 1. Introducción y objetivos

PET-CT es la combinación de dos pruebas de imágenes en un solo examen-exploración PET, que refieren a la Tomografía por emisión de positrones (Positron Emission Tomography, por sus siglas en inglés) y una exploración CT (Tomografía Computarizada).

El PET-CT con fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) en neurología se indica para detectar la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales del cuerpo estriado en pacientes con síndromes parkinsonianos clínicamente inciertos. Este se puede utilizar para diferenciar el temblor esencial de dichos síndromes relacionados con enfermedades degenerativas que afectan el sistema nigroestriado: enfermedad de Parkinson (EP), atrofia multisistémica (AMS) y parálisis supranuclear progresiva (PSP).

Los estudios prospectivos muestran la pérdida de captación con la progresión de la enfermedad, por lo que la cuantificación en este tipo de imágenes puede tener un alto interés diagnóstico y evolutivo. El uso de  $^{18}\text{F}$ -DOPA en la exploración PET-CT es una técnica de diagnóstico por imagen relativamente novedosa en su aplicación clínica asistencial, por lo que no se dispone en la actualidad de bases de datos de normalidad como apoyo al diagnóstico y evolución de la enfermedad. La cuantificación supone un complemento al diagnóstico visual, siendo de gran interés como herramienta de diagnóstico precoz, diagnóstico diferencial y control evolutivo.

De este modo, los principales objetivos de este proyecto se pueden resumir en:

- Conocer los fundamentos básicos de las pruebas de diagnóstico metabólico por imagen en medicina nuclear basadas en PET-CT.
- Fundamentar las bases de la cuantificación en imágenes de actividad metabólica PET-CT en Medicina Nuclear.
- Crear y fundamentar un método consistente que nos permita obtener diversos parámetros en la cuantificación de imágenes de pacientes examinados mediante PET-CT  $^{18}\text{F}$ -DOPA.
- Analizar y seleccionar aquellos parámetros que resulten más representativos para conformar un apoyo al diagnóstico.
- Confeccionar una base de datos con parámetros cuantitativos de normalidad o afectación.

## 2. Fundamentos teóricos

La naturaleza de este trabajo resulta ser indudablemente interdisciplinar, ya que se debe remarcar la simbiosis presente entre la física nuclear y atómica, la biología celular, la medicina nuclear, la neurología y la tecnología para llevar a cabo los diversos objetivos. Es por esto por lo que deberemos introducir a grandes rasgos los conceptos teóricos de estas disciplinas en lo referente al funcionamiento de un examen PET-CT, el uso del radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -DOPA, y la cuantificación de la actividad dopaminérgica en sus imágenes.

Con el fin de abarcar los numerosos puntos de un marco teórico que resulte completo, trataremos de establecer las relaciones entre las disciplinas a través del propio funcionamiento del dispositivo PET-CT, abordando así en primer lugar los fundamentos físicos de las desintegraciones en la emisión de positrones (PET) y la emisión de Rayos X (CT) de forma superficial.

Una vez establecidos los conceptos más primitivos de la fundamentación física en lo referente al funcionamiento del PET-CT, abordaremos la metodología física seguida para entender cómo la implementación de estos dos conceptos consiguen recrear un mapa de actividad y la relación de esta con el metabolismo dopaminérgico. Para lograr aunar el funcionamiento del PET-CT con su interés en neurología deberemos introducir paralelamente el concepto de dopamina como neurotransmisor y la relación que mantiene con la aparición de Parkinson. De este modo, podremos llegar al uso de  $^{18}\text{F}$ -DOPA como marcador de dopamina en un examen PET-CT. Por último, se tratarán los principios y métodos para la cuantificación de estas imágenes, que es el objeto principal de este proyecto.

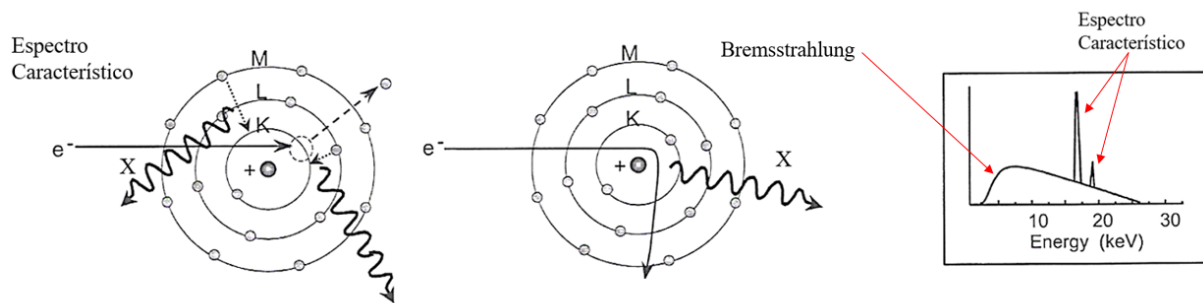
### 2.1. Fundamentos Físicos en PET-CT

#### 2.1.1. Rayos X

El concepto de los Rayos X (Rx) fundamenta el funcionamiento de la tomografía computarizada (CT) que es parte integrante de nuestro equipo, trataremos en este apartado su producción y detección. Los Rx son un tipo de radiación electromagnética cuya longitud de onda ( $\lambda$ ) se encuentra en un rango de entre  $0,01\text{ nm}$  a  $10\text{ nm}$ .

Estos rayos se producen cuando los electrones orbitales caen para llenar los huecos en el átomo después de que un electrón de la capa interna haya sido desplazado, generalmente disparando electrones a un objetivo en un tubo de descarga. A medida que el electrón de la capa exterior descienda, bien directamente o a través de niveles intermedios; emitirá en cada uno de estos saltos un fotón de energía determinada por la diferencia en las

energías de enlace entre los niveles de los electrones:  $h\nu = E_1 - E_2$ . Cuando el electrón excitado o emitido desde el átomo (ionización) pertenece a una capa muy profunda ( $K$  o  $L$  normalmente) la posterior vuelta al estado fundamental se realiza mediante la emisión de fotones muy energéticos, estos son los denominados Rx. Puesto que cualquier electrón orbital puede llenar al vacante, los cuantos emitidos en este proceso pueden requerir diversas energías. Sin embargo el espectro es característico del metal objetivo y esto forma la base de la espectroscopia cuantitativa de Rx para el análisis de muestras. Sin embargo, el espectro de energías presenta una naturaleza continua, esto es debido a un segundo proceso para la producción de Rx conocido como Bremsstrahlung (Radiación de frenado). Cuando un electrón proyectil pasa lo suficientemente cerca de un núcleo se produce una interacción electrostática, esto hace que el electrón proyectil se desvíe, perdiendo energía cinética que se emite en forma de fotón de Rx.



**Figura 1:** Composición y esquema de los espectros en la emisión de Rx (Radiación de frenado y espectro característico).

Como podemos observar, la radiación de frenado presenta un conjunto continuo de valores de la energía de los fotones. En el radiodiagnóstico casi todos los Rx están originados por frenado. A 100 kVp sólo el 15 % del haz procede de la radiación característica. El conocimiento de este espectro resulta vital para comprender cómo afectan los cambios de: tensión (KVp), corriente (mA), el tiempo, y la filtración a las interacciones del haz con el paciente, el receptor de imagen u otro material que se interponga en el haz, ya que esta conforma la identificación del haz y podremos comparar cuál será la dosis absorbida en cualquier punto del paciente.

Cuando un haz de Rx atraviesa la materia, cada fotón puede: transmitirse, absorberse o dispersarse. Al interactuar con los tejidos del paciente y atravesarlo surge la información sobre las estructuras atravesadas, que se traducirá en una imagen al incidir sobre la película o sobre otro receptor alternativo. Existen diversos procesos que ocurren en la

interacción de Rx con la materia, el efecto fotoeléctrico o la dispersión Compton; son los más relevantes desde el punto de vista de la formación de la imagen radiológica. Como vemos, la intensidad de nuestro haz se ve atenuada en el paso por nuestra muestra, de la intensidad emergente se obtendrá el **coeficiente de atenuación lineal** ( $\mu$ ), este elemento será el que nos permita obtener la información necesaria para elaborar un mapa de tejidos de la materia en la que los Rx han sido transmitidos, absorbidos o dispersados.

### 2.1.2. Decaimiento radiactivo. Emisión de positrones

La obtención de imágenes PET está fundamentada en la detección de la radiación emitida por un radioisótopo, estos son isótopos de un determinado átomo en el que la configuración electrónica se presenta inestable. La desintegración radiactiva es el proceso cuyo objetivo obedece a encontrar una forma más estable modificando la relación de protones y neutrones del núcleo atómico. Es importante señalar que la velocidad a la que los núcleos experimentan espontáneamente la desintegración radiactiva se caracteriza por el parámetro llamado **vida media** ( $t_{1/2}$ ) del radioisótopo, esta corresponde al tiempo que tardan la mitad de los núcleos inestables presentes en descomponerse y toma la forma de una función exponencial<sup>1</sup>. La emisión de radiación puede ser de diversos tipos, de cara a la técnica PET, nos interesa analizar en profundidad la emisión de partículas  $\beta^+$ .

Un núcleo inestable con exceso de protones puede experimentar una desintegración  $\beta^+$ , donde el protón se convierte en un neutrón, un positrón ( $\beta^+$ ) y un neutrino ( $\nu$ ):



La desintegración del radionucleido emisor de positrones ocurre entonces según el esquema siguiente:

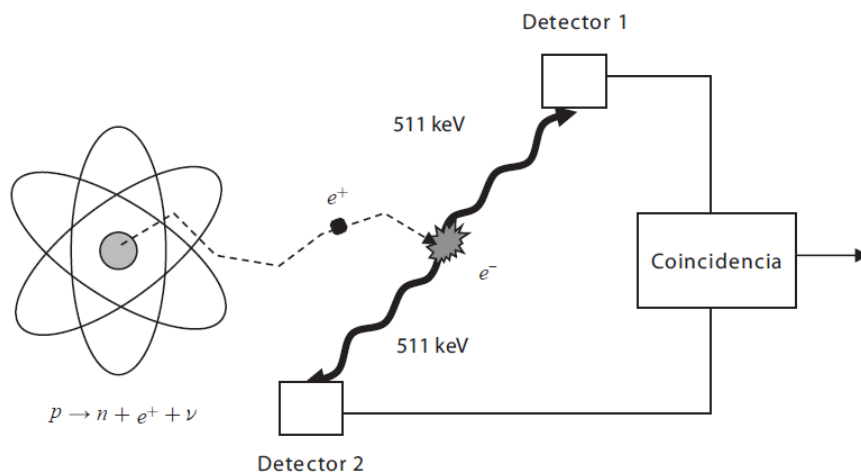


La emisión del positrón conlleva la estabilización del nucleido generado (Figura 2), ya que este está más cerca de la línea de estabilidad. La emisión concomitante de un neutrino en cada desintegración hace que la energía de la emisión del positrón sea variable. Se habla por lo tanto de energía máxima y de energía media de emisión del positrón para cada radionucleido.

---

<sup>1</sup>En el caso de PET, se emplean núcleos con vida media corta, ya que esta radiación es ionizante y se busca minimizar el impacto en el paciente. Carbono ( $t_{1/2} = 20,4 \text{ min}$ ) y Flúor ( $t_{1/2} = 109,8 \text{ min}$ ).

A medida que el positrón atraviesa la materia puede perder energía constantemente en eventos de ionización con otros átomos o por radiación después de una dispersión inelástica. Cuando un positrón finalmente choca con un electrón se produce lo conocido como **radiación de aniquilación**, en este caso se producen dos fotones en cada desintegración, cada fotón tiene una energía de 0.511 MeV y estos se emiten en direcciones opuestas (colinealidad), haciendo que se conserve el momento, que es cercano a 0 antes de la aniquilación. La distancia finita que viaja el positrón después de la emisión contribuye a la incertidumbre de la localización del núcleo en la descomposición (debemos señalar que el núcleo es la especie cuya ubicación deseamos determinar en la emisión de positrones, no donde este se aniquila). La incertidumbre debida al rango de positrones es una función que aumenta con el aumento de energía inicial del positrón<sup>2</sup>. La colinealidad se explota en el PET ya que nos permite definir la línea de vuelo del evento. No obstante, la presencia de un momento total no nulo antes de la aniquilación puede crear que los pares de fotones no se emitan con trayectorias de 180° exactos entre ellas, esto tributa una mayor incertidumbre en la localización del evento de desintegración y por ende podrá disminuir la resolución de la tomografía por emisión de positrones.



**Figura 2:** Principio de la detección en coincidencia. Un radioisótopo cuyo núcleo tiene exceso de protones emite un positrón, que es frenado en el medio y finalmente se aniquila con un electrón. La disposición de dos detectores permite la detección en coincidencia de los fotones de aniquilación. [5].

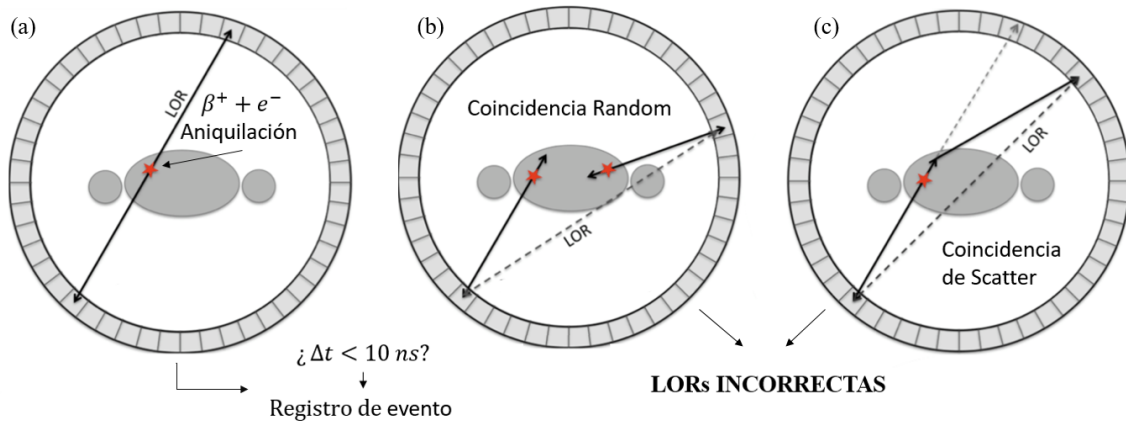
<sup>2</sup>Para un positrón procedente del núcleo inestable  $^{18}\text{F}$ , el rango de incertidumbre medio en agua es de 0,6 mm.

### 2.1.3. Funcionamiento del equipo PET-CT

Tal y como observamos en la Figura 2, para la detección de estos fotones de aniquilación de alta energía se requiere de dos detectores enfrentados, por ello, los detectores de PET están especialmente diseñados para manejar estos fotones de alta energía y poseen un anillo de detectores, por lo que no es necesario que el anillo gire para obtener una imagen tomográfica. El registro simultáneo mediante intervalos de tiempo cortos se denomina detección coincidente. Cuando un par de fotones son hallados en el anillo en un intervalo de tiempo determinado ( $\sim 10$  ns), dicho evento se registra y se crea la denominada como **línea de respuesta (LOR)**, la diferencia entre los tiempos de recepción da la ubicación aproximada del evento sobre dicha línea (Figura 3). La detección de los fotones de alta energía se realiza en las celdas del anillo mediante un contador de centelleo, este es un detector de radiación que utiliza el efecto conocido como centelleo. El centelleo es un destello de luz producido en un material transparente por el paso de una partícula (un electrón, una partícula alfa, un ión o un fotón de alta energía). Los átomos excitados del material centelleador relajan la excitación y emiten rápidamente un fotón en el rango de luz visible (o casi visible). La cantidad es proporcional a la energía depositada por la partícula ionizante. Gracias a tubos fotomultiplicadores (PMTs) se consigue crear un pulso de corriente por cada fotón detectado.

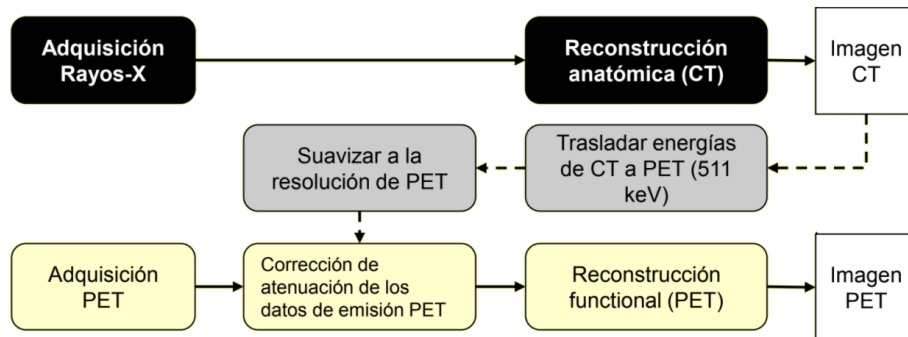
Los pares de fotones que no llegan a puntos opuestos a lo largo del anillo detector de PET al mismo tiempo son ignorados por el escáner. Esta acción se llama discriminación y ayuda a mejorar la localización de verdaderos eventos coincidentes. No obstante, tal y como vimos en apartados anteriores, en el trayecto de los fotones por la materia, existen diversos sucesos que crean perturbaciones en la colinealidad de sus trayectorias (Scatter Compton,  $E_T \neq 0$  en la aniquilación), creando dispersión al alterar la dirección del camino del fotón. En medicina nuclear dicho proceso es conocido como atenuación y refiere a la disminución de la intensidad de la señal de un fotón a medida que atraviesa la materia, ya sea por absorción o por dispersión. Estos efectos están relacionados y ambos dan lugar a errores de reconstrucción de imágenes que pueden afectar negativamente a la precisión de una exploración PET (Figura 3).

Por lo que ahora es el momento de introducir el papel de la tomografía computarizada (CT) en nuestro dispositivo, y esto es debido a la necesidad de crear un mapa de **correcciones de atenuación** de nuestro tejido pudiendo así identificar más fielmente los sucesos registrados. La corrección de la atenuación es una técnica en la que se utilizan métodos cuantitativos para compensar parcialmente los efectos nocivos de la atenuación en una imagen. Tal y como comentamos en el primer apartado del fundamento teórico,



**Figura 3:** Proceso de delimitación de LORs tras la aniquilación en PET-CT (a). Observamos coincidencias que dan lugar a LORs incorrectas en el escáner por diversos efectos de interacción de partículas con la materia (b) y (c).

la radiación por Rx nos muestra un mapa de atenuación en la materia atravesada debido a sus propiedades, de este modo a la hora de interpretar las diferentes LORs, tendremos una referencia capaz de indicar los puntos donde la radiación ha podido ser perturbada.

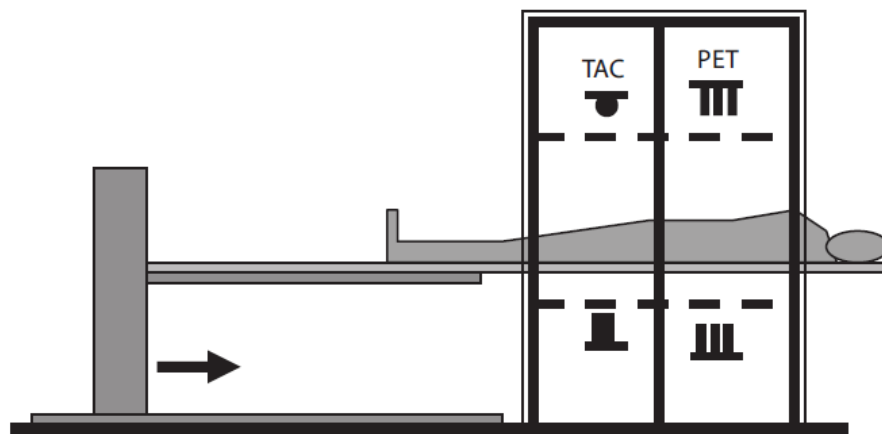


**Figura 4:** Esquema de la formación de una imagen PET mediante corrección de atenuación por CT. El registro de dichos datos es automático pudiendo visualizar la fusión de dichas imágenes, o a cada una por separado. [6].

Por lo tanto, la contribución de la tomografía computarizada de un PET-CT tiene dos funciones: (1) es un mapa de transmisión que se utiliza para la corrección de atenuación de la imagen de PET, y (2) es una imagen anatómica exquisitamente detallada, familiar para los médicos, que puede utilizarse para la localización de enfermedades.



El tomógrafo PET-CT combinando las dos modalidades de imagen (PET y CT), es una evolución de la tecnología de imagen existente, ya que como hemos mencionado ambas modalidades trabajan de forma complementaria. La solución al diseño de un equipo PET-CT ha sido la disposición de un tomógrafo CT en tándem con un tomógrafo PET, donde la distancia entre los dos detectores es constante. La parte correspondiente al CT posee un tubo emisor de Rx colimado que emite un haz en abanico, los detectores se encuentran en el lado opuesto y miden la atenuación de los rayos, este detector gira alrededor del paciente y al igual que el detector PET se desplaza sincronamente con el tubo alrededor del eje longitudinal del paciente, la duración de un estudio de cuerpo entero en la parte CT suele ser menor de un minuto. Sin embargo, la adquisición del PET puede durar aproximadamente 20 minutos en total para una exploración de cuerpo completo, dependiendo principalmente del equipo y del tipo de exploración. En la Figura 5, podemos observar un esquema de un tomógrafo PET-CT, observamos que en primer lugar se toma la imagen CT de una determinada región transversal y posteriormente se adquiere la imagen PET de otra región transversal, dichos cortes transversales reciben el nombre de “camas”. Resulta muy interesante mencionar que debido a la presencia de un radioisótopo, este irá perdiendo actividad con el tiempo y por lo tanto el detector PET también perderá intensidad en los registros debido al paso del tiempo en el mismo examen, por ello, las imágenes están corregidas por decaimiento del radioisótopo en cuestión (corrección por **decay**), hablaremos más profundamente de esta corrección en el apartado de radiofármacos.



**Figura 5:** Esquema de un tomógrafo PET-CT, en el que sus componentes PET y CT están en tándem y a una distancia constante entre ellos. [5].

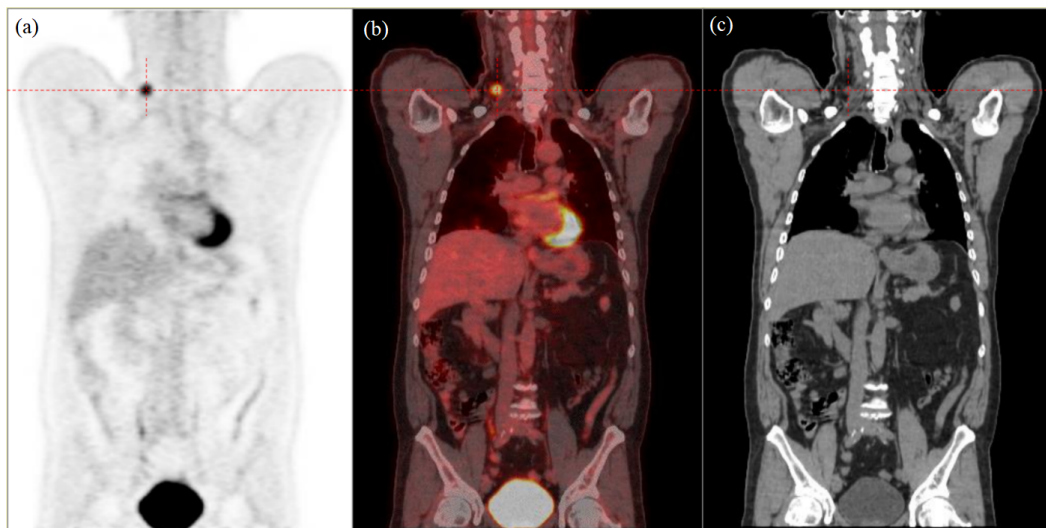
#### 2.1.4. Radiofármacos

Hasta ahora, hemos abordado todos los fundamentos físicos y tecnológicos de una tomografía PET-CT, no obstante, en el fundamento físico de la tomografía por emisión de positrones hemos partido de la desintegración  $\beta^+$  y su detección en alguna parte del organismo del paciente, por lo que ahora debemos responder a las preguntas: ¿Cómo se da la presencia de un radioisótopo dentro del organismo? ¿Por qué nos interesa conocer su ubicación o distribución dentro de un paciente?

Para responder ambas preguntas, debemos presentar el concepto de **radiofármaco**, un radiofármaco es la unión de un radioisótopo y un trazador. El radioisótopo, ya explicado en apartados anteriores, es un núcleo inestable que en nuestro caso es emisor de positrones; el trazador es el compuesto farmacológico que marca la distribución del radiofármaco por el organismo del paciente. Según la intencionalidad de la prueba la naturaleza del trazador variará. Así la exploración nos permite visualizar diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos, haciendo posible monitorizar la evolución temporal de la distribución regional de la concentración de un radiofármaco tras la administración del compuesto marcado. El ejemplo más claro y generalizado de esto es la aplicación de la tomografía PET-CT en oncología, las células tumorales poseen una alta actividad metabólica (consumo de glucosa) debido a la necesidad de energía para su constante división, por lo que el radiofármaco más usado ( $^{18}\text{F}$ -FDG), es la unión de un radioisótopo emisor de positrones ( $^{18}\text{F}$ ), y un trazador; que en este caso será una molécula de glucosa modificada, así obtendremos una molécula análoga a la glucosa marcada por emisión de positrones distribuyéndose en el organismo del paciente. Debido entonces a la alta concentración de glucosa en los tumores la imagen tridimensional obtenida en la tomografía nos indicará la situación y el consumo metabólico de un determinado tumor en el organismo (Figura 6).

Los radioisótopos se obtienen bombardeando núcleos de átomos estables con partículas subatómicas (neutrones, protones, etc.) causando reacciones nucleares y convirtiendo núcleos estables en inestables (radiactivos). Actualmente, la obtención de los radioisótopos utilizados en PET se lleva a cabo principalmente a través de ciclotrones, tras esto, dicho átomo se adhiere por síntesis química a la molécula o fármaco que actuará como trazador.

En una exploración PET-CT, hemos de recordar que se debe aplicar una corrección por decaimiento a las imágenes producidas por el detector PET, para esto, el software de nuestro equipo requiere diversos datos: el tipo de radioisótopo usado y el tiempo de la prueba. Todos estos datos y procedimientos se recogerán en la metodología de la exploración en un capítulo más adelante, así como en el Anexo I de este trabajo. Es interesante reseñar que la mayoría de los centros con servicio de Medicina Nuclear no poseen un ciclotrón



**Figura 6:** Ejemplo de imágenes extraídas en PET-CT en la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG. (a) Imagen PET de la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG (Zonas emisoras de positrones en escala de grises). (b) Imagen PET-CT con corrección de atenuación e imagen anatómica. (c) Imagen anatómica por CT. Observamos en la imagen (b) la alta concentración focal de glucosa en una adenopatía tumoral supraclavicular derecha. [6].

propio, en el caso de este estudio, este se produce en un ciclotrón suministrado por una empresa radiofarmacéutica externa (*Curium Pharma TM*), a dicha empresa se le solicita el radiofármaco con la actividad requerida a la hora de la administración al paciente, por lo que esta lo transporta con una actividad inicial tal que la actividad sea la requerida a la hora de la administración del radiofármaco.

## 2.2. Neurotransmisores cerebrales. Dopamina.

El siguiente tema a desarrollar irrumpe con el contexto de los apartados anteriores, no obstante, debemos abordar en primer lugar una introducción anatómico-funcional de las vías nigro-estriatales a fin de obtener una idea global del papel de la **dopamina** y su relación con la enfermedad de Parkinson, ya que dicha molécula es la utilizada como trazador en el radiofármaco emisor de positrones de nuestro estudio.

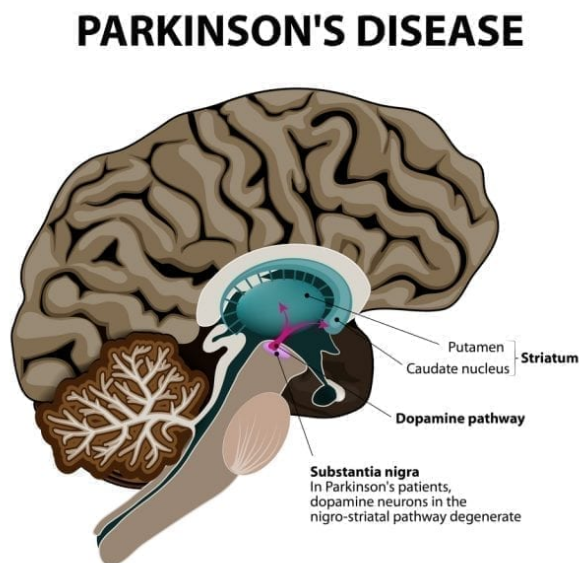
Antes de hablar de las vías transmisoras de dopamina, debemos saber que la dopamina es un neurotransmisor, una hormona utilizada por diferentes neuronas de nuestro sistema nervioso para comunicarse entre ellas. Las funciones de la dopamina son diversas, participa en aspectos como la percepción del placer, las emociones y la personalidad y además, está estrechamente vinculada al control motor de nuestro cuerpo.

### 2.2.1. Vía Nigroestriada. Parkinsonismos.

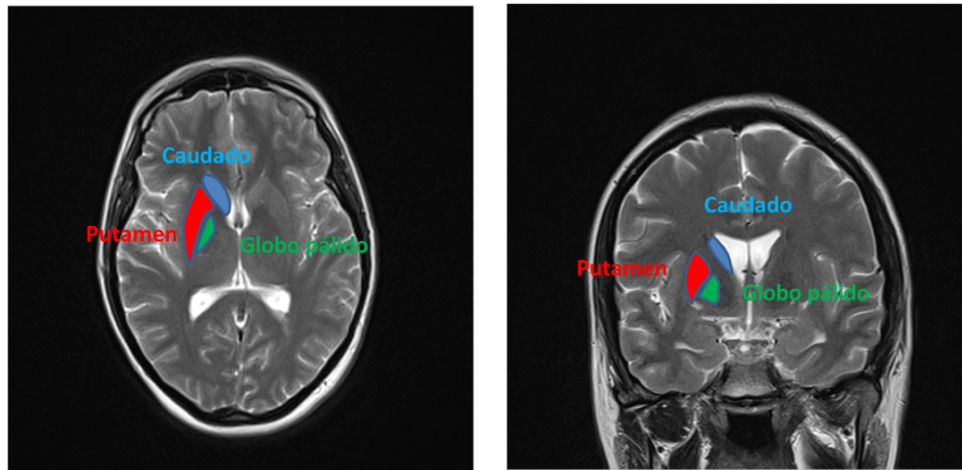
La vía nigroestriada es una de las principales y más importantes vías dopaminérgicas, siendo de hecho la vía donde se encuentra la mayor parte de dopamina de todo el encéfalo. Esta vía transcurre desde la sustancia “nigra” hasta los ganglios basales (concretamente el núcleo estriado) y está estrechamente relacionada con el control motor, siendo su degeneración la principal causa de trastornos como los parkinsonismos (siendo la enfermedad de Parkinson la más frecuente). Concretamente, la enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno ligado a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. En ausencia de Parkinson, estas neuronas transmiten la dopamina hasta las zonas del cerebro que controlan el movimiento y el equilibrio a través de la sinapsis. En dicho proceso, una neurona transmisora transmite una orden a una neurona receptora. En lo sucesivo, no se harán distinciones entre EP y parkinsonismos.

Para el control del movimiento es necesaria la presencia de dos neurotransmisores, la acetilcolina, que tiene función excitatoria y la dopamina, que tiene función inhibitoria. La enfermedad de Parkinson esta ligada al descontrol en el equilibrio de estos dos

neurotransmisores, ya que la ausencia de dopamina hace que la sinapsis falle y se produzca una alta concentración de acetilcolina creando un exceso de actividad. Esta enfermedad afecta al control muscular y aparecen síntomas como temblor en reposo, rigidez, bradiquinesia e inestabilidad postural. Cabe decir que su tratamiento tiene como objetivo mejorar los síntomas, no es curativo. Tal y como observamos en la Figura 7, la enfermedad de Parkinson está unida a la degeneración de la actividad dopaminérgica en el estriado que está principalmente conformado por el putamen y el caudado, de hecho, los estudios prospectivos muestran la pérdida de captación con la progresión de la enfermedad en la parte posterior del putamen, esto será visible en el apartado siguiente.



**Figura 7:** La enfermedad de Parkinson afecta a la actividad dopaminérgica en el estriado, que esta conformado basicamente por el putamen y el caudado. [2].



**Figura 8:** Imagen cerebral donde marcamos la situación del putamen, el caudado y el globo pálido (no forma parte del nigroestriado) en diversos planos.

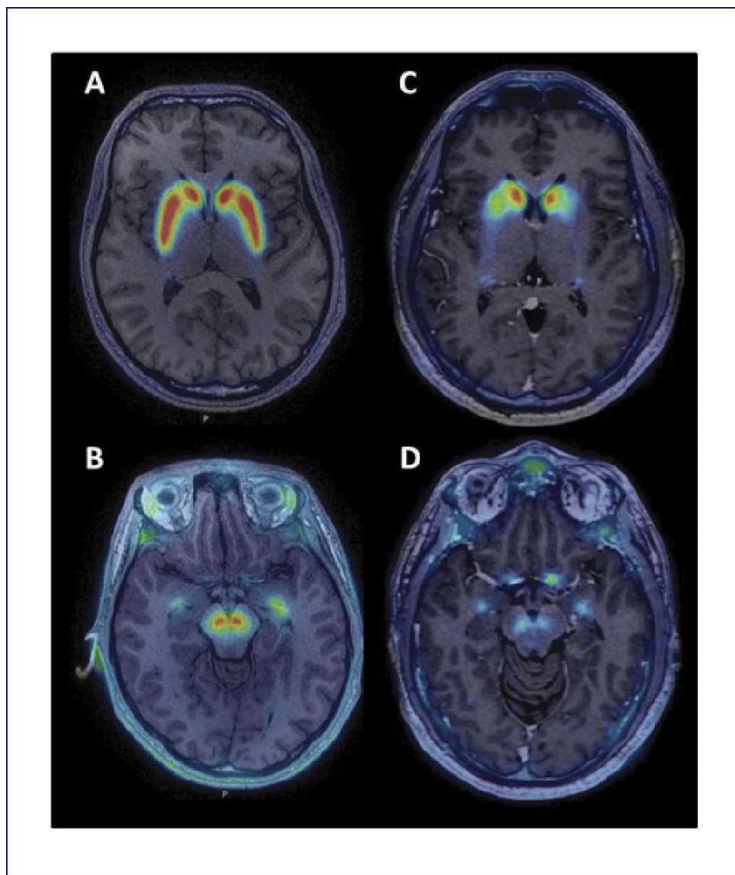
El origen del parkinsonismo puede ser neurodegenerativo, creado por la propia enfermedad de Parkinson u otros parkinsonismos (parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica) o secundario; producido por tumores, lesiones vasculares, esclerosis múltiple, hidrocefalia, alteraciones metabólicas, o por tratamientos (parkinsonismos farmacológicos) que comprometen estos núcleos.

### 2.2.2. Uso de $^{18}\text{F}$ -DOPA como radiofármaco PET.

En el caso del Parkinson, el objetivo principal reside en poder visualizar el metabolismo dopaminérgico de las vías nigroestriadas a fin de observar la carencia de dopamina en los núcleos del estriado. La  $^{18}\text{F}$ -DOPA, es un radiofármaco que usa el  $^{18}\text{F}$  como radioisótopo y la propia DOPA (transformada posteriormente en dopamina) como trazador. La implementación de este radiofármaco en un examen PET-CT proporciona una imagen metabólica de uso clínico asistencial, ya que puede usarse para diferenciar el temblor esencial<sup>3</sup> de los parkinsonismos (Figura 9).

---

<sup>3</sup>Temblores con origen desconocido y con integridad en la vía nigroestriatal.



Revista Médica Clínica Las Condes. 2016;27:380-91

**Figura 9:** En esta figura observamos diversas imágenes obtenidas de un examen  $^{18}\text{F}$ -DOPA. (A y B) Cortes axiales a diferente altura de un paciente sano. (C y D) Cortes axiales a diferente altura de un paciente con enfermedad de Parkinson. Observamos claramente la diferencia en la captación de actividad dopaminérgica en el estriado, además también es notorio que la pérdida de la captación se produce mayoritariamente en la cola del putamen (putamen posterior).

### 2.3. Cuantificación de imágenes en PET

Tanto en entornos clínicos como de investigación, la información proporcionada por las imágenes PET puede ser analizada desde dos puntos de vista: la inspección cualitativa, inspección visual realizada por los médicos del servicio de medicina nuclear o el análisis cuantitativo, cuyo propósito es el de obtener medidas numéricas fiables y reproducibles. Existen diversos métodos para el análisis cuantitativo de estudios PET: desde los más sencillos que sólo efectúan la inspección visual de las imágenes, hasta los más complejos en los que se toman varias muestras de la actividad en el plasma sanguíneo y adquieren estudios dinámicos de larga duración (análisis compartimentales).

En oncología, la cuantificación de estudios PET puede permitir la detección precoz de tumores, su estadiaje con fines pronósticos y para evaluar la respuesta al tratamiento y el estudio de cinética en fármacos. En neurología las principales aplicaciones clínicas de la PET son el estudio de demencias, epilepsias, tumores cerebrales, patologías psiquiátricas y trastornos del movimiento, como la enfermedad de Parkinson. La metodología de

cuantificación de la imagen PET no está implementada clínicamente ni para oncología ni para neurología, existiendo actualmente un intento de estandarización ante la controversia acerca de la utilidad de los diversos métodos de cuantificación para cada aplicación particular<sup>4</sup>. Por este motivo, el desarrollo de este trabajo se basa en la implementación de un método de cuantificación de imágenes PET en neurología para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.

Existe un amplio abanico de técnicas disponibles en la literatura para el análisis de imágenes PET, que van desde el propio análisis cualitativo del médico del servicio de Medicina Nuclear, hasta el modelado de la farmacocinética del trazador, este último supone un proceso laborioso y largo para el paciente ya que se obtiene una animación “in vivo” de la dispersión del radiofármaco en el paciente. Podemos entonces mencionar los diversos métodos de cuantificación en PET:

### 2.3.1. Cuentas Absolutas

El método más inmediato e intuitivo para la cuantificación en un estudio PET consiste en obtener los valores de las cuentas absolutas. Una vez están reconstruidas, las imágenes PET se expresan en unidades de cuentas por minuto por vóxel, o bien, si la cámara PET está calibrada, en unidades de cuentas por minuto por mililitro de tejido. Esta calibración se consigue mediante la adquisición de una imagen PET de un cilindro lleno de trazador con volumen y actividad conocidos (un fantoma).

Como es lógico, la captación de la actividad depende de numerosos factores tales como las dimensiones del paciente, la cantidad de radiofármaco inyectado, la fracción de la dosis que se deposita en el órgano de interés y el nivel de DOPA basal en el momento de la prueba. Por ello, la cuantificación a través de cuentas absolutas no aporta una información de interés para crear una base estandarizada como apoyo al diagnóstico clínico.

### 2.3.2. Curvas de actividad temporal. Modelos compartimentales

La actividad real de un radiofármaco en plasma se puede medir tomando muestras de sangre durante el periodo de captación “curva de actividad sanguínea temporal” (TAC, por sus siglas en inglés). Al ser cualquier radiofármaco un análogo funcional de su trazador, la utilización de este radiofármaco por un tejido es proporcional a su concentración en sangre. Este método proporciona medidas mucho más fiables que las cuentas absolutas, ya

---

<sup>4</sup> [2] *Cuantificación en estudios PET: Métodos y aplicaciones*. J. D. Gispert, S. Reig, R. Martínez-Lázaro, J. Pascau, M. Penedo, M. Desco



que relaciona la captación del radiofármaco por el tejido en función de su disponibilidad en sangre, y al estar expresada en valores absolutos, es comparable con los obtenidos mediante otras técnicas. Dependiendo del radiofármaco empleado se pueden obtener parámetros cinéticos de metabolismo, por lo que para ello es necesario modelizar la farmacocinética de dicho radiofármaco.

Los modelos PET cinéticos se basan normalmente en un análisis compartimental, donde el órgano estudiado se representa por un número de compartimentos correspondientes a los diferentes estados del trazador dentro del mismo. Estos modelos describen las posibles transformaciones que puede sufrir el trazador, permitiéndole “moverse” de un compartimento a otro y definen la fracción de trazador que abandonará el compartimento por unidad de tiempo, que está representada por las constantes cinéticas del modelo o constantes de transferencia. A pesar de la complejidad de los modelos matemáticos utilizados en este tipo de cuantificación de los parámetros fisiológicos cerebrales, existen programas que realizan dicha cuantificación en forma automática, teniendo como único requisito la adquisición de los datos y la elección de un modelo adecuado al radiofármaco específico a utilizar. En la práctica diaria esta metodología no resulta funcional, ya que sus limitaciones son el tiempo y el personal necesario para efectuar la adquisición de imágenes y tratamiento de los datos, derivando en un aumento del costo de cada estudio y quedando su uso reducido al campo de investigación básica.

### 2.3.3. Standardized Uptake Value. Modelos de semi-cuantificación

Con objeto de eliminar la influencia de los factores señalados en la cuantificación por cuentas absolutas pero tratando de minimizar los costes de la creación de curvas de actividad temporal, se suele optar por un modelo de semi-cuantificación. Para este se utilizan frecuentemente las unidades SUV, esta es una medida semi-cuantitativa del metabolismo y se define como el cociente entre la concentración de actividad en el tejido y la actividad inyectada corregida por decay y normalizada al peso del paciente. Debemos resaltar que a diferencia de las curvas de actividad temporal, el SUV asume que la actividad inyectada se diluye de forma uniforme en todos los pacientes (esto no es necesariamente cierto).

$$\text{SUV} = \frac{\text{Actividad en tejido } [mCi/mL] \cdot \text{Peso } [g]}{\text{Actividad inyectada } [mCi]} \quad (3)$$

Por consiguiente las unidades del SUV son g/mL, pero debido a que el tejido es casi completamente agua y 1 mL de agua pesa 1 g, el SUV puede ser considerado una medida adimensional. Al igual que en el caso de las cuentas absolutas, debemos recordar



que para poder obtener la actividad en tejido por unidad de volumen debe existir una relación entre la unidad de definición volumétrica en la imagen (el vóxel) del PET-CT y la unidad volumétrica real, para ello el escáner es calibrado haciendo uso de un fantoma con dimensiones y actividad conocidos. El valor resultante es una medida estandarizada del grado de captación del radiofármaco en el tejido. La información que se precisa es el peso del sujeto, la dosis administrada de radiofármaco, el tiempo transcurrido desde la inyección al tiempo medio de adquisición y la actividad en el tejido de interés. No obstante, dicha medida muestra una correlación positiva con el peso del paciente, y esto puede llevar a desviaciones entre pacientes con grandes diferencias de peso, por lo que se puede corregir aplicando otros modelos que usen otras medidas para normalizar la actividad inyectada (BSA: Área de superficie corporal o LBM: Masa corporal magra). Al SUV más primitivo, definido en la expresión (3) podremos denominarlo entonces como  $SUV_{BW}$  (*Body Weight*).

$$SUV_{BSA} = \frac{\text{Actividad en tejido } [mCi/mL] \cdot BSA [kg]}{\text{Actividad inyectada } [mCi]} \quad (4)$$

Donde la BSA se calcula a partir del peso y la altura del paciente a través de la siguiente expresión:

$$BSA = 0,007184 \cdot (\text{Peso } [kg])^{0,425} \cdot (\text{Altura } [cm])^{0,725} \quad (5)$$

Como mencionamos, otra posibilidad es hacer uso de la masa corporal magra (LBM) para el cálculo del SUV.

$$SUV_{LBM} = \frac{\text{Actividad en tejido } [mCi/mL] \cdot LBM[kg]}{\text{Actividad inyectada } [mCi]} \quad (6)$$

Donde la LBM se calcula a partir de la altura del paciente a través de modelos matemáticos que dependen del peso y la altura del sujeto, los más usados son los modelos de James y Janmahasatian.

La manera de medir el SUV es delimitar una región o volumen de interés (ROI ó VOI), en las imágenes adquiridas durante el estudio PET-CT y ubicarlas dentro de un blanco (contenido en el órgano diana), la medición de la actividad dentro del ROI/VOI se normaliza a la concentración de actividad promedio en el cuerpo (radiación de fondo), la cual es aproximada como la dosis inyectada dividida entre el peso del paciente (o cualquiera de sus vertientes). La estimación del SUV es usualmente un proceso automatizado y puede ser fácilmente calculado con los software actuales suministrados por los equipos PET co-

merciales, este método es técnicamente menos demandante y la computación del software es relativamente simple ya que este método no requiere de muestreo sanguíneo y requiere mucho menos tiempo que los protocolos de adquisición dinámicos. En consecuencia, el método ha sustituido en gran parte a los incómodos procedimientos de la creación de curvas de actividad temporal para evaluar el metabolismo en tumores u otras afecciones.

Tal y como hemos mencionado, las imágenes PET se expresan en unidades de cuentas por minuto por vóxel (unidad mínima de definición, particular de cada equipo), así la delimitación de una ROI/VOI y la medición sobre esta actúa creando mediciones del SUV de los vóxeles incluidos en nuestra región, por lo que los softwares nos permiten obtener diversos valores estadísticos representativos de la medición SUV de nuestra región y que aportan gran valor al estudio de la distribución del radiofármaco:

- **SUV<sub>med</sub>** : Este es el valor medio de los vóxeles del VOI/ROI, lo cual hace que sea poco sensible al ruido de la imagen, no obstante, su medición varía notablemente en función de los vóxeles que son incluidos en la región por lo que es muy sensible a las desviaciones en la definición del ROI/VOI y está sujeto a la variabilidad intra e inter observador.
- **SUV<sub>max</sub>** : Es el valor más alto del vóxel dentro del VOI/ROI, por lo que es bastante independiente de la definición de la región, no obstante, se debe tener extremo cuidado si se está cerca de regiones extrañas con altas cantidades de radiofármaco (como la vejiga urinaria, por donde se elimina el radiofármaco) ya que entonces el valor carecerá de significado. Puesto que es la medida de un único voxel dentro de la región este lleva asociado un error estadístico debido a la desviación de las mediciones.
- **SUV<sub>pico</sub>** : Como señalábamos, el valor del SUV<sub>max</sub> puede estar afectado por fallos en la definición de la región, es por ello por lo que se definió este parámetro. Consiste en el valor medio de los vóxeles que se encuentran incluidos en una esfera de 1 cm<sup>3</sup> con centro en el vóxel que da valor al SUV<sub>max</sub>. Esta medida es más estable y significativa en cuanto a tomar valores de la captación en una región con alta actividad y tamaño suficiente, como es el caso de un tumor.
- **Desviación**: La desviación es una medida puramente estadística entre los diversos valores SUV de los vóxeles de la región y atiende a la propia definición de desviación estándar para un estudio estadístico con datos discretos.
- **SUV<sub>min</sub>** : Es análogo al valor máximo, en este caso es el valor más pequeño del vóxel dentro del ROI/VOI, esta medida es altamente inestable si la definición del ROI/VOI no está estrictamente delimitada y estandarizada ya que es muy sencillo

que nuestra región contenga vóxeles del exterior de nuestra región a estudiar, por lo que si contiene valores del fondo (donde no hay captación) este dato no será representativa del mínimo real de la región.

## Factores que afectan al SUV:

### 1. Factores Biológicos

- **Composición y tamaño del cuerpo del paciente:** Tal y como mencionábamos anteriormente, el tejido adiposo típicamente muestra tener baja captación en comparación con otros tejidos debido a su reducida captación metabólica. Por lo que las comparaciones de SUV entre pacientes con diferentes composiciones corporales e incluso entre exámenes del mismo paciente pueden ser deficientes si éste ha perdido o ganado peso como ocurre generalmente durante el curso de un tratamiento (estudios seriados). No obstante, ya hemos definido diversas formas de corrección del valor SUV ( $SUV_{LBM}$  y  $SUV_{BSA}$ ) que atenúan la desviación de las medidas debido al peso. Es relevante señalar que en la realización de este estudio se ha hecho uso del parámetro SUV en su definición primitiva ( $SUV_{BW}$ ), sin uso de correcciones por peso; esto es debido a la ausencia de grandes desviaciones en la relación altura-peso entre pacientes y a la naturaleza no seriada del estudio, en los que el peso varíe para un mismo paciente<sup>5</sup>. Además, las dimensiones del paciente también afectan a la distribución del radiofármaco en el organismo, no obstante, en el caso del radiofármaco de nuestro estudio la distribución del mismo se ve poco afectada debido a esto.
- **Movimientos del paciente:** La respiración del paciente puede afectar la medición del SUV, particularmente en lesiones que se encuentran en la base de los pulmones o en la parte superior del abdomen. Esto ocurre, debido a que el barrido de CT (usado para la corrección de atenuación durante la reconstrucción de la imagen PET) puede realizarse durante una simple contención de la respiración del paciente, pero la adquisición PET para una dada posición de camilla toma alrededor de varios minutos y es obtenida mientras el paciente está respirando tranquilamente. En nuestro caso, este factor no comporta una afectación a nuestros resultados, ya que el escáner es únicamente cerebral y esto comporta una reducción de la duración del examen. Además, tal y como se indica en la metodología (Anexo I), los pacientes están fijados a la camilla

---

<sup>5</sup>Los datos sobre las dimensiones (peso/altura) de los pacientes del estudio se encuentran en el Anexo III.1 al final de este proyecto.

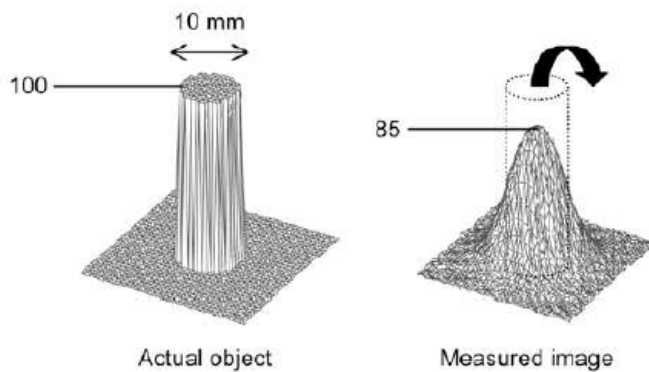
mediante un sujeta-cabezas con cintas especiales para su ajuste y se realiza una comprobación visual previa que certifique que no han habido movimientos que perjudiquen a la calidad de la imagen.

- **Presencia del trazador en sangre:** Recordemos que el radiofármaco contiene un trazador análogo a una molécula funcional para el organismo, por lo que la presencia intrínseca de esta dentro del organismo puede crear competitividad entre las moléculas marcadas por el radioisótopo y aquellas presentes antes de la administración del radiofármaco. Esto ocurre del mismo modo en nuestro estudio, existe competencia entre la competencia basal y la metabolización externa por lo que a los pacientes del estudio se les administra carbidopa inhibiendo así el metabolismo periférico de la DOPA y aumentando su biodisponibilidad. Además, los pacientes con Parkinson ya diagnosticado están habitualmente tratados mediante fármacos análogos de la DOPA (levodopa), es por ello por lo que en el protocolo de adquisición de un examen PET-CT los pacientes cesan dicho tratamiento antes del examen, esto está recogido en la metodología del examen (Anexo I).

2. **Factores Físicos y técnicos:** Existen diversidad de factores técnicos que pueden alterar la estimación de la cuantificación SUV, tales como la calibración cruzada entre el activímetro y el escáner o la incorrecta sincronización de relojes entre el escáner y el activímetro; ambos afectan a la corrección por decay de la exploración, haciendo que obtengamos valores incorrectos de captación en las imágenes y en la cuantificación de las mismas. No obstante, dichos errores suelen estar solventados gracias a la elaboración de protocolos de control de calidad por parte del servicio de radiofísica hospitalaria y medicina nuclear. Aún así, existe un error reseñable debido al tamaño reducido de nuestras regiones de interés (putamen y caudado), el impacto de este será especificado en capítulos posteriores pero abordaremos las causas y consecuencias del mismo:

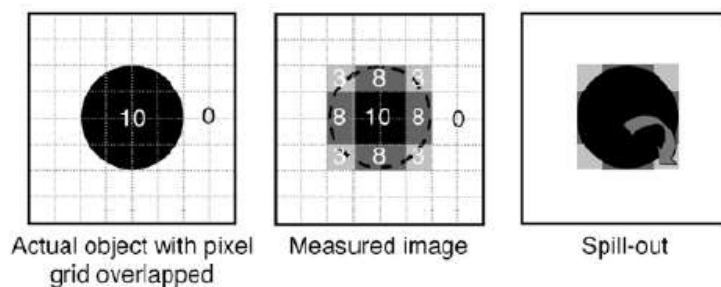
- **Efecto de volumen parcial (PVE):** En la cuantificación en PET, las imágenes reconstruidas deben mapear la concentración del radiotrazador con una exactitud y precisión uniforme en todo el campo de visión. Sin embargo, debido al PVE, la desviación de los valores de vóxel reconstruidos pueden variar dependiendo del tamaño de la estructura que está siendo muestreada y de su concentración de actividad relativa a todos los tejidos circundantes (relación lesión/fondo). El PVE está típicamente relacionado a dos fenómenos distintos que hacen que los valores de intensidad de las imágenes difieran de los que

idealmente deberían ser. Uno de los fenómenos es el **efecto de resolución infinita**, que es el borroneo tridimensional de la imagen introducido por la resolución espacial finita del escáner, la cual depende del diseño del detector (tamaño del cristal y arreglo, modo de adquisición 2D o 3D) y de los algoritmos de reconstrucción. El resultado del borroneo 3D causa efecto de dispersión de punto o spill-over entre regiones, parte de la señal de la fuente se dispersa y es vista fuera de la fuente actual (Figura 10).



**Figura 10:** Fuente circular de 10 mm de diámetro de actividad uniforme (100 ud. arbitrarias), en un fondo no radiactivo que produce una imagen medida en la cual parte de la señal emanada de la fuente es vista fuera de la fuente actual. La máxima actividad en la imagen medida es reducida a 85. [9].

El segundo fenómeno es el **efecto de fracción de tejido**, relacionado con el muestreo de la concentración del radiofármaco, y es debido a que como cualquier vóxel contiene un cierto grado de diferentes tipos de tejido, la intensidad de la señal medida es una media ponderada de las intensidades de los tejidos incluidos en cada vóxel (Figura 11).



**Figura 11:** Influencia del muestreo de la imagen. Los píxeles en los bordes incluyen ambos: tejido fuente y tejido circundante. Parte de la señal emanada de la fuente es vista fuera del objeto actual y es descripta como *spilling-out*. [9].

El PVE puede afectar severamente a las imágenes tanto cualitativamente como cuantitativamente, impidiendo una precisa medición del verdadero SUV en

estructuras y lesiones menores a 2 o 3 veces la resolución espacial del escáner PET definida como el FWHM. Compensar el efecto del volumen parcial es complicado por el hecho de que no sólo la actividad del interior de la región de interés es vista fuera de la misma (spill-out), sino que la actividad fuera de la región de estudio también es vista en el interior de esta (spill-in); muchas veces estos efectos no se compensan y se complica predecir el efecto total del PVE. En el caso de nuestro estudio abordaremos detenidamente en el desarrollo experimental las razones por las que este factor no es evitable y afecta de manera notable a los resultados, no obstante, afecta de igual manera a todas las medidas por lo que podremos crear relaciones que minimicen el impacto del mismo.

### 3. Metodología

El desarrollo del estudio se ha realizado con un total de 34 pacientes, estos se dividen en 2 grupos según el diagnóstico clínico, pacientes sin afectación y pacientes con afectación de la vía nigroestriatal (compatible con enfermedad de Parkinson). Dichos pacientes y sus diagnósticos han sido proporcionados por el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de San Juan de Alicante. Además, para poder paliar el efecto intrínseco de la edad del paciente en la pérdida fisiológica de terminaciones nerviosas hemos seleccionado grupos homogéneos por edad para evitar el sesgo dado por este factor.

Edad	Nº de pacientes sin afectación	Nº de pacientes con afectación
[55-70]	6	11
[71-85]	6	11

**Tabla 1:** Clasificación y número de pacientes del estudio en función de su afectación de la vía nigroestriatal y edad.

Cabe destacar que todo el proceso de cuantificación de los pacientes ha sido realizado desconociendo previamente el diagnóstico clínico de cada paciente, tratando así de corroborar a través de la cuantificación el grado de afectación de los pacientes del estudio. Separaremos la metodología seguida en todo el estudio en dos partes. En primer lugar, la metodología seguida en la propia exploración  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET-CT, y en segundo lugar la metodología seguida para la cuantificación de las imágenes extraídas de la exploración.

#### 3.1. Metodología de la exploración

La metodología de la exploración  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET-CT viene detalladamente descrita en el Anexo I de este proyecto, ya que sigue el procedimiento normalizado de trabajo del servicio de Medicina Nuclear (Unidad PET) del Hospital Universitario de San Juan. El examen se lleva a cabo a través del equipo *Tomógrafo PET-CT Biograph Horizon GR-UJ10B de SIEMENS Healthcare (Axial Resolution FWHM @1 cm - 3.5 mm)*, que posee un campo de detección axial de 24 cm y un CT de 16 coronas, además se hace uso de un adaptador reposa-cabezas para minimizar los efectos de movimiento del paciente durante el examen. El tiempo de realización es de 11 min aproximadamente (1 topograma de 5 s, 1 CT de 10 s y una adquisición PET de 10 minutos). Todos los pacientes han interrumpido cualquier tratamiento antiparkinsoniano al menos 12 horas antes de la prueba y se han ajustado a una dieta hipoproteica los 3 días previos al examen, además de haberles

sido administrado 200 mg de Entacapona 1 hora antes de la inyección del radiofármaco para disminuir la pérdida metabólica de levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD) mediante inhibición de la enzima COMT. En nuestro caso se hace uso del radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -DOPA, DOPACIS (90 mBq/mL) en solución inyectable.

Es reseñable apreciar que los pacientes del estudio han seguido las medidas descritas en dicho anexo así como el conjunto de los técnicos del servicio, que ha seguido el protocolo del mismo a fin de no contar con errores en la obtención de las imágenes y por ende de la cuantificación.

### 3.2. Metodología de la cuantificación

Una vez obtenidas las imágenes que conforman el escáner tridimensional del examen  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET-CT debemos establecer la metodología de la cuantificación de las mismas. Los programas de visualización y procesamiento de dichas imágenes, así como las estaciones de trabajo empleadas en todo el proyecto han sido facilitados por el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de San Juan. En este caso, los softwares están proporcionados por la misma casa comercial que el equipo PET-CT:

- Programa de procesamiento: MM Oncology (Software específico de SIEMENS: Syngovia)
- Programa de procesamiento: MI Neurology (Software específico de SIEMENS: Syngovia)

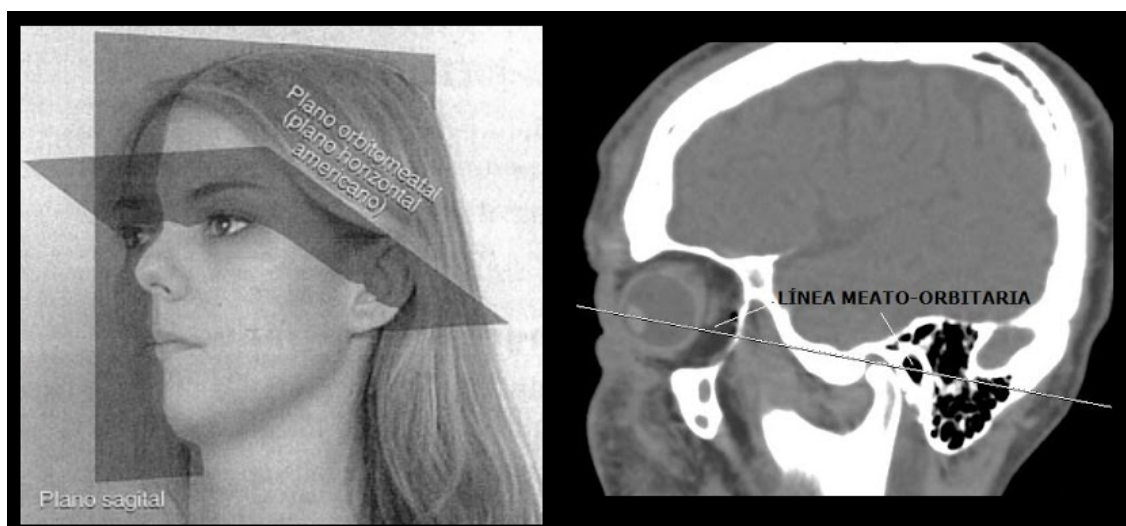
En apartados anteriores hemos señalado los parámetros más relevantes de la cuantificación SUV y sus dependencias con el establecimiento de la región de interés, es por ello por lo que el proceso de delimitación de la misma debe ser estandarizada para que abarque el mismo contenido anatómico del estriado en todos los pacientes del estudio. En el desarrollo previo de la cuantificación se estudiaron diversos métodos proporcionados por los softwares de procesamiento de imágenes para la delimitación de ROIs/VOIs a cuantificar, aun así debemos recordar siempre que dichas herramientas están prediseñadas para la cuantificación de actividad metabólica en pacientes oncológicos mediante FDG, donde las regiones de interés son tumores con alta actividad. Sin embargo, en este caso buscamos el suceso opuesto, y es la carencia de actividad en el estriado, o lo que es lo mismo, disminución del metabolismo dopaminérgico.

En primer lugar, se trató de hacer uso de una herramienta de delimitación denominada “**isocontouring**”, dicha herramienta delimita una región de la imagen PET a través de la selección de un vóxel y la inclusión en la región de los vóxeles vecinos si el valor SUV de los mismos es similar a este dentro de una determinada tolerancia en porcentaje respecto al valor del  $\text{SUV}_{\text{med}}$ , iterando este procedimiento con los siguientes vóxeles vecinos hasta



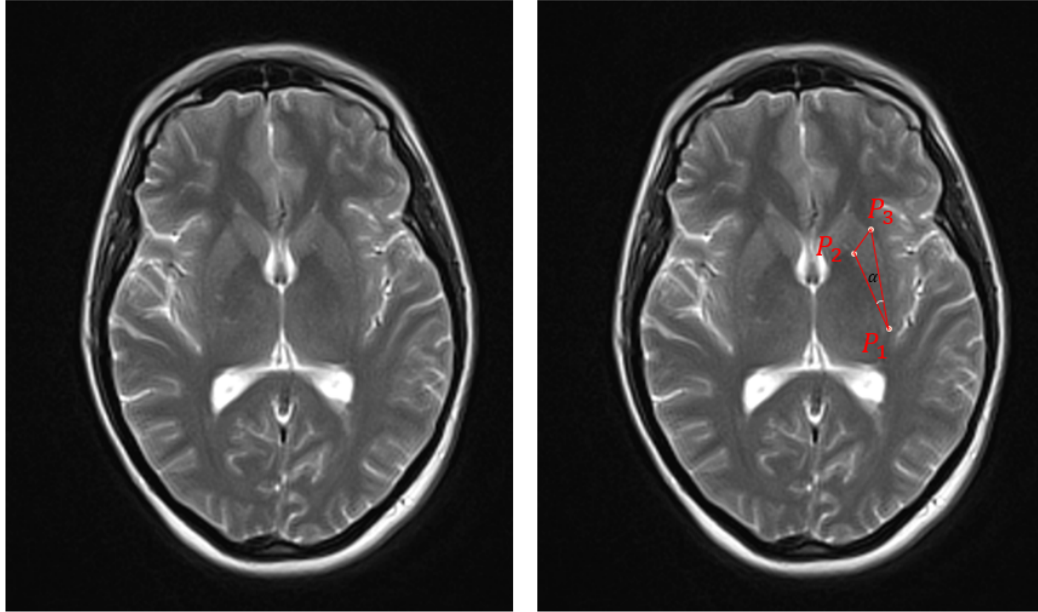
llegar a vóxeles que no cumplan el margen de tolerancia. Dicho método fue descartado ya que parte directamente de los valores de la imagen PET y depende de la actividad de los vóxeles, por lo que en un paciente enfermo la región resultante sería mucho menor que en la de uno sano y afectaría al valor de los parámetros estadísticos, es decir, el espacio muestral conformado por los vóxeles incluidos en la región dependería del paciente y de su estado, afectando entonces al cálculo estandarizado de los parámetros SUV.

Con la intención de conformar un método sólido donde el espacio muestral conformado por los valores SUV de los vóxeles incluidos en la región sea igual para cualquier tipo de paciente se ha optado por tomar VOIs en forma esférica de igual volumen. En este caso, la consistencia del método dependerá de la capacidad de estandarizar la situación de dichas esferas en todos los pacientes, y estas esferas recibirán el nombre de **Esferas VOI** en lo sucesivo. Si observamos de nuevo la Figura 8, podemos observar a la derecha un corte del cerebro orientado siguiendo el plano órbito-meatal (Figura 12). Observamos que en este corte cerebral el putamen tiene una forma aproximadamente triangular, y el caudado, colocado en la base superior de este triángulo presenta una forma ovoidal. Es importante señalar que la morfología del estriado en general presenta pocas variaciones entre los distintos sujetos, tanto sanos como enfermos, variando mínimamente el volumen y la morfología de los mismos.



**Figura 12:** El plano órbito-meatal corresponde a un plano trasversal del cerebro de tal modo que su orientación en un plano sagital sigue la línea desde la órbita ocular hasta el oído, la orientación de este plano se hace a partir de la reorientación de ejes en las demás vistas de la imagen CT. Las imágenes del putamen y caudado a cualquier altura están realizadas siguiendo esta orientación en lo sucesivo.

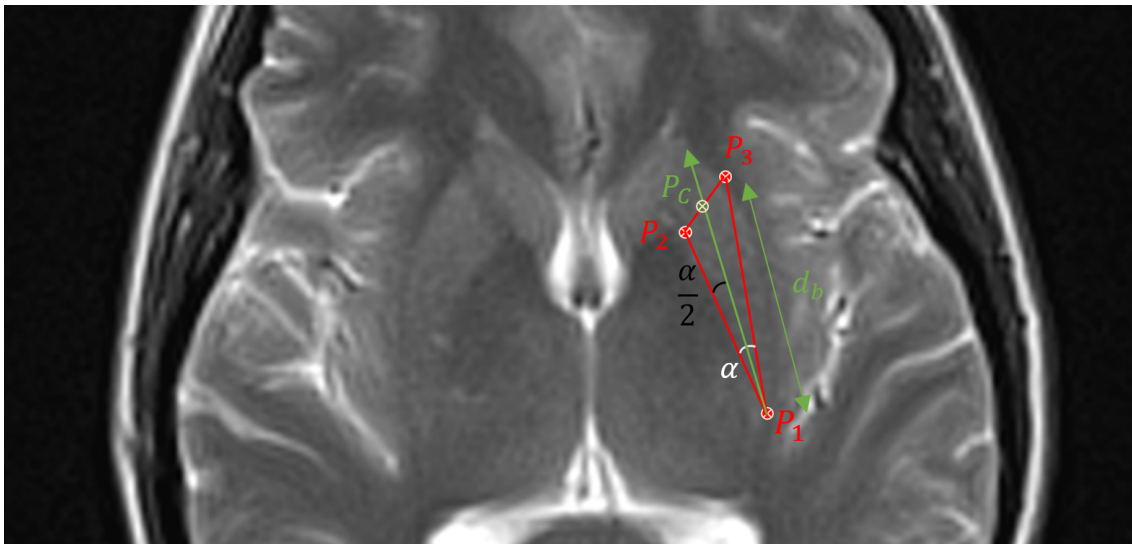
Se ha optado entonces por crear un método de triangulación del putamen que proporcione los centros de las esferas VOI, la asignación de dichos puntos se realiza en la imagen proporcionada por el CT, esta es independiente de la imagen PET y por lo tanto la triangulación no depende de la distribución de la actividad metabólica, haciendo así que la situación de las esferas no resulte agravada entre pacientes sanos o con afección, dándole consistencia a los parámetros extraídos por la cuantificación posteriormente.



**Figura 13:** Observamos en el corte el estriado conformado por el caudado y el putamen. La triangulación del putamen parte de la definición de 3 puntos,  $P_1$ ,  $P_2$  y  $P_3$ , con coordenadas  $(x_i, y_i)_{i=1,2,3}$  respectivamente en dicho plano.  $P_1$  corresponde a un punto situado en la cola del putamen, mientras que  $P_2$  y  $P_3$  corresponden a los puntos que conforman los vértices del putamen en su base superior en este corte.

En la Figura 13, observamos la situación de los puntos que triangulan el putamen, dichos puntos no serán los centros de las esferas, pero si nos proporcionarán los mismos. Una vez obtenidos, el ángulo formado en el punto  $P_1$  se denominará  $\alpha$ , este nos permitirá trazar la bisectriz del triángulo por dicho vértice cortando así al lado opuesto (lado  $\overline{P_2P_3}$ ) en un punto que denominaremos  $P_C$  (Figura 14). La distancia  $\overline{P_1P_C}$ , será la distancia entre el vértice  $P_1$ , y el punto de corte de la bisectriz con el lado opuesto, esta distancia será  $d_b$  y sobre la bisectriz, colocaremos los centros de las esferas partiendo de  $P_1$  y llevando  $d_b/3$  y  $2d_b/3$  sobre la misma, delimitando entonces los puntos  $A$  y  $B$ , siendo estos últimos los centros de las esferas VOI (Figura 15).

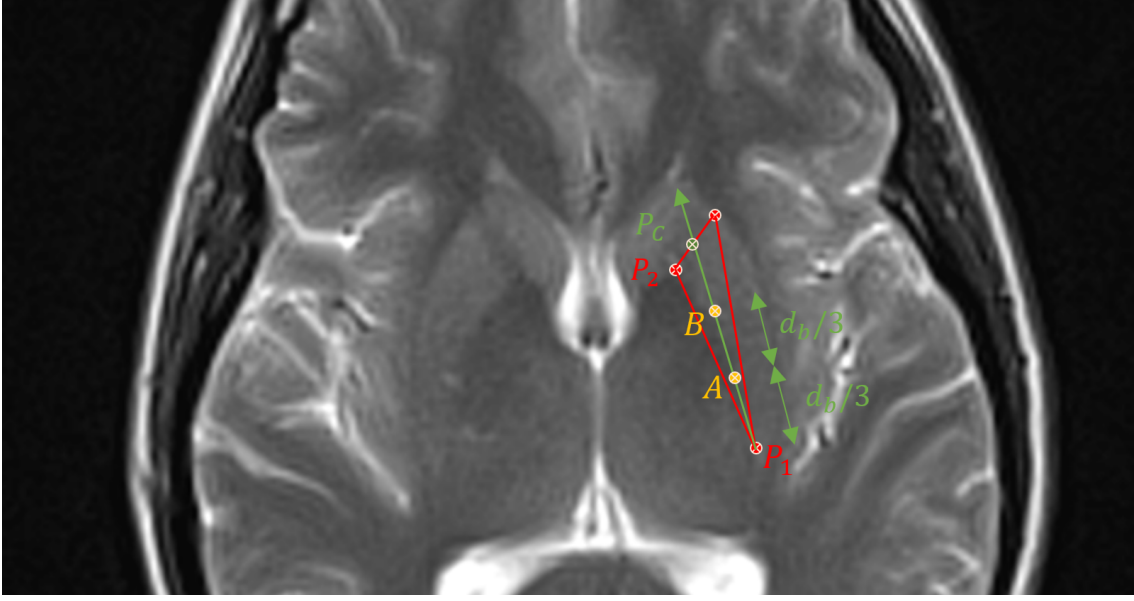
La consistencia de este método dependerá entonces de la capacidad de delimitar correctamente los vértices del triángulo ( $P_1$ ,  $P_2$  y  $P_3$ ), además de la relación existente entre los posibles errores en la delimitación de estos puntos y los errores de los puntos  $A$  y  $B$ , i.e. la relación existente entre la incertidumbre de las coordenadas de  $P_1$ ,  $P_2$  y  $P_3$  y la incertidumbre de los centros de las esferas VOI,  $A$  y  $B$ . Para ello, podemos calcular analíticamente las coordenadas de  $A : (x_A, y_A)$  y  $B : (x_B, y_B)$  en función de las coordenadas de los vértices. Orientaremos el triángulo, con el fin de simplificar los cálculos; sobre los ejes coordenados tal y como aparece en la Figura 16, de este modo tomaremos  $x_1 = y_1 = 0$  colocando  $P_1$  en el origen de coordenadas, y situaremos la línea exterior del putamen en el eje de abscisas dejando así  $y_3 = 0$ .



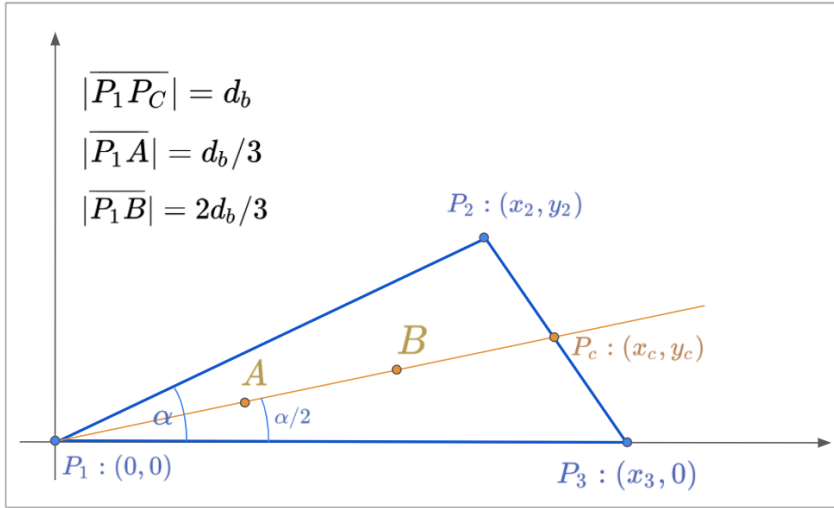
**Figura 14:** La bisectriz del triángulo en el vértice  $P_1$  corta con el lado opuesto del triángulo formando el punto  $P_C$ , dicha bisectriz será la línea sobre la que reposarán los centros de nuestras esferas VOI.

En primer lugar debemos calcular el valor de  $\alpha$  a través de las coordenadas de los vértices, esto resulta trivial usando la definición de producto escalar y aplicando los efectos de la orientación descrita anteriormente:

$$\alpha = \arccos \left( \frac{x_2}{\sqrt{y_2^2 + x_2^2}} \right) \quad (7)$$



**Figura 15:** La distancia del segmento  $\overline{P_1P_C} = d_b$ , dividiendo esta en tres partes podremos llevar  $d_b/3$  sobre la bisectriz partiendo del vértice  $P_1$ , dando lugar al punto  $A$  (centro de la esfera VOI situada en la cola del putamen a la que denominaremos **Putamen Posterior**); del mismo modo podremos llevar  $2d_b/3$  sobre la bisectriz partiendo del vértice  $P_1$ , dando lugar al punto  $B$  (situada en la cabeza del putamen, denominada **Putamen Anterior**).



**Figura 16:** Orientación del triángulo del putamen sobre los ejes coordenados, tomando  $P_1$  en el origen y  $y_3 = 0$ . Nótese que la colocación de dichos vértices no altera el cálculo de incertidumbre ya que los errores de las coordenadas de los vértices no se alteran en ningún caso.

Una vez obtenido el valor de  $\alpha$  podemos hallar las coordenadas de  $P_C : (x_c, y_c)$  a través de la intersección de la línea conformada por  $P_2$  y  $P_3$ , a la que definiremos como  $s(x)$  y la bisectriz del ángulo del vértice  $P_1$  a la que definiremos como  $t(x)$ . De nuevo, fácilmente podemos ver que las expresiones de dichas rectas tendrán la forma:

$$s(x) = \frac{-y_2}{x_3 - x_2}x + \frac{y_2x_3}{x_3 - x_2} \quad (8)$$

$$t(x) = x \tan(\alpha/2) \quad (9)$$

De este modo, las coordenadas de  $P_C$  vendrán dadas por la solución del sistema de ecuaciones lineales formado por las ecuaciones (9) y (10), y resolviéndolo llegamos a que:

$$\begin{cases} x_c = \frac{y_2x_3}{(x_3 - x_2) \left( \tan\left(\frac{\alpha}{2}\right) + \frac{y_2}{x_3 - x_2} \right)} \\ y_c = \frac{y_2x_3 \tan(\alpha/2)}{(x_3 - x_2) \left( \tan\left(\frac{\alpha}{2}\right) + \frac{y_2}{x_3 - x_2} \right)} \end{cases} \quad (10)$$

Así, podemos hallar el valor de  $d_b$ , ya que para calcular los valores de las coordenadas de  $A$  y  $B$  deberemos llevar  $d_b/3$  y  $2d_b/3$  sobre la bisectriz desde el origen ( $P_1$ ). Observamos fácilmente que  $d_b$  es la distancia entre el origen y el punto  $P_C$ , luego está vendrá dada por la siguiente expresión:

$$d_b = \frac{y_2x_3 \sqrt{1 + \tan^2(\alpha/2)}}{(x_3 - x_2) \left( \tan\left(\frac{\alpha}{2}\right) + \frac{y_2}{x_3 - x_2} \right)} \quad (11)$$

Resulta muy sencillo observar en la Figura 16, que las coordenadas de  $A$  y  $B$  se pueden calcular de forma trivial a partir del ángulo  $\alpha/2$  y de la distancia ya hallada  $d_b$ .

$$\begin{cases} A : \left( \frac{d_b}{3} \cos\left(\frac{\alpha}{2}\right), \frac{d_b}{3} \sin\left(\frac{\alpha}{2}\right) \right) \\ B : \left( \frac{2d_b}{3} \cos\left(\frac{\alpha}{2}\right), \frac{2d_b}{3} \sin\left(\frac{\alpha}{2}\right) \right) \end{cases} \quad (12)$$

Donde  $\alpha$  sigue la expresión hallada en la ecuación (8) y  $d_b$  la expresión hallada en la ecuación (12). Dada la complejidad analítica de la expresión y el número de variables de las que depende, el cálculo analítico que exprese el error de las componentes de  $A$  y  $B$  en función del error de las componentes de  $x_i$  e  $y_i$  con  $i = 1, 2, 3$  a través del cálculo de derivadas parciales resultaría costoso, largo e innecesario. Esto es debido a que tal y como hemos mencionado, la morfología del putamen varía muy poco entre diferentes individuos,

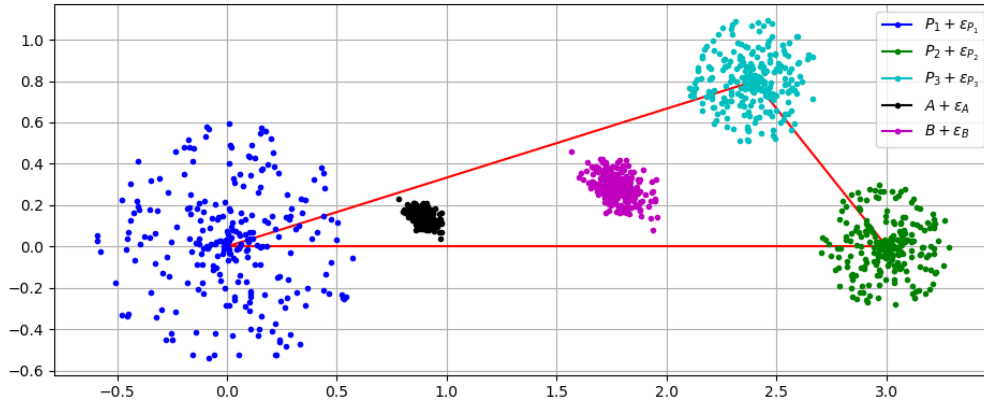
por ello, hemos optado por un análisis numérico de los errores y su dependencia. A lo largo del proyecto hemos recopilado las medidas de las variables relacionadas con la morfología del putamen ( $\alpha$  y  $d_b$ ) de todos los sujetos, permitiendo corroborar que la morfología de la vía nigroestriada oscila muy poco entre diferentes sujetos (Descrito en el Ap. 4.4).

Gracias a esto hemos realizado una simulación en Python que aplica a través de una rutina el cálculo de las coordenadas de los puntos  $A$  y  $B$  haciendo uso de las expresiones anteriormente obtenidas. De esta manera se ha realizado una simulación numérica haciendo variar el valor de las componentes de los vértices hasta un valor máximo en el módulo de las mismas, pero de forma aleatoria e independiente en cada punto, para ello hemos hecho uso de la librería `random` de Python, parametrizando a través de coordenadas polares y dando valores de ángulo y radio (acotado hasta un valor máximo) a cada vértice del triángulo en cada iteración. Podemos entonces ejecutar la rutina de cálculo de forma iterativa y observar como varía el valor de las componentes de  $A$  y  $B$  en función de las variaciones de las componentes de  $P_1$ ,  $P_2$  y  $P_3$ . El código Python de la rutina empleada se encuentra en el Anexo II de este mismo proyecto.

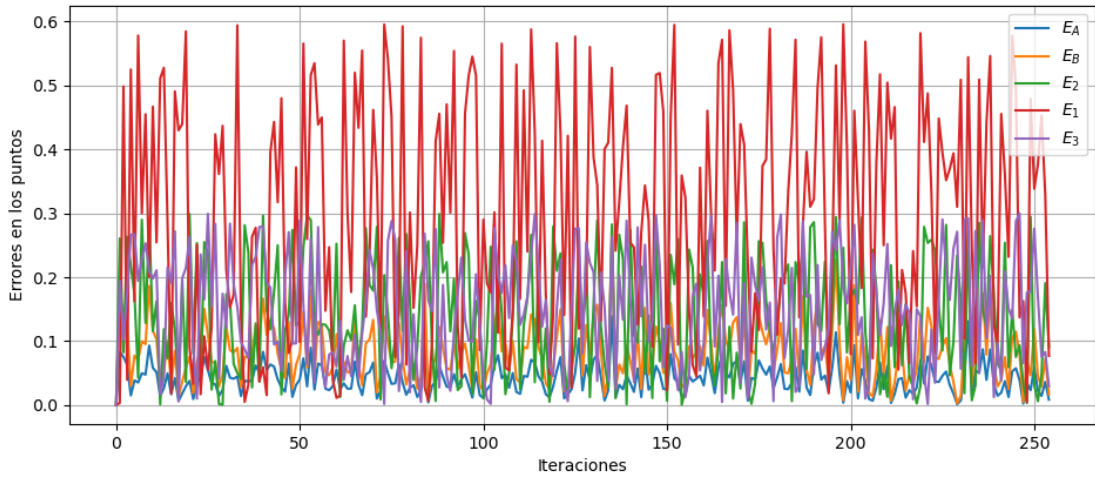
Los valores iniciales de los vértices (los que tomaremos como correctos) parten de los valores medios de las medidas morfológicas y anatómicas realizadas en este proyecto ( $\alpha = 18^\circ$ ,  $d_b = 2,9$  cm), la obtención de dichas medidas se mostrarán posteriormente (Ap. 4.4). Para el caso del vértice  $P_1$ , tal y como hemos señalado; su situación se define en la cola del putamen, en ocasiones la imagen CT puede crear dificultades a la hora de visualizar este punto, debido a esto hemos tomado un error máximo de este valor de 0.6 cm representando este un 20 % de la distancia  $d_b$ , cabe decir que este valor es muy pesimista. Para el caso de los vértices  $P_2$  y  $P_3$ , estos quedan mucho mejor definidos en una imagen CT, aún así, hemos tomado un valor máximo del error de 0.3 cm, siendo de nuevo un error muy pesimista, de este modo, el resultado será mucho más consistente ya que en cualquier paciente la definición de estos puntos no variará tanto.

Observemos entonces el comportamiento de los puntos (Figura 17). Resulta lógico entonces obtener el error del módulo de los vértices y el de los puntos  $A$  y  $B$  en cada iteración, de esta forma veremos mucho más claro si las cotas de error de los centros de nuestras esferas son menores que las cotas de los posibles errores que puedan tener los vértices del triángulo (Figura 18).

Para simplificar la visualización de las cotas de error de cada punto, podemos ilustrar el valor máximo entre todas las iteraciones de los errores de cada punto (Figura 19). Es importante reseñar que cuando hablamos de los errores de un punto, nos estamos refiriendo al módulo del punto aleatorio en cada iteración con respecto a los valores iniciales del punto

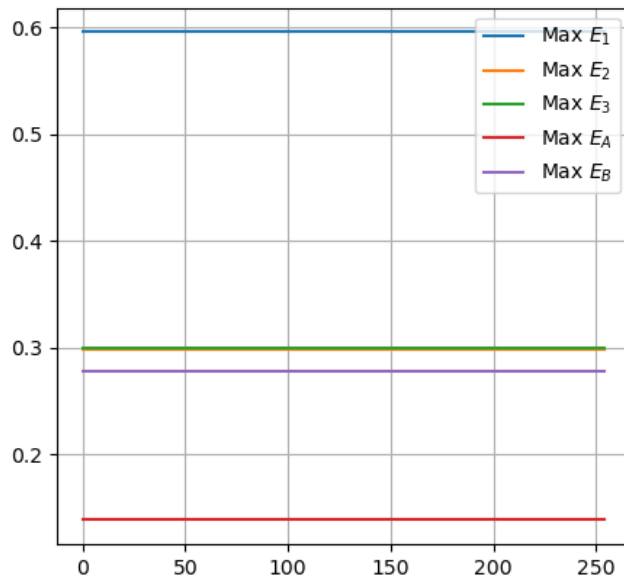


**Figura 17:** Observamos la aleatoriedad de los errores en diferentes iteraciones en las componentes de los vértices. Los puntos  $A$  y  $B$  calculados a través de los vértices se dispersan notablemente menos que los mismos. Esto es debido a que la bisectriz de un triángulo no es muy sensible a variaciones en las componentes de los vértices para valores de ángulos como este  $\alpha = 18^\circ$ .



**Figura 18:** Se observa que las variaciones en los errores de  $A$  y  $B$  son notablemente menores que los errores de los vértices.

en cuestión en unidades iguales y arbitrarias ( $\sqrt{\epsilon_{x_i}^2 + \epsilon_{y_i}^2}$ ). Observamos que los errores de  $A$  y  $B$  presentan un orden 6 y 2 veces menor que los errores de  $P_1$  respectivamente.



**Figura 19:** Valor máximo del error para cada punto, donde las componentes de  $A$  y  $B$  han sido calculadas a través de los vértices del triángulo. Recordemos que dichos puntos son los centros de nuestras esferas VOI.

El resultado obtenido demuestra que la determinación de los puntos  $A$  y  $B$  es lo suficientemente estable ante desviaciones en la delimitación de los puntos que conforman la triangulación del putamen.

Puesto que dichos puntos son los centros de nuestras esferas VOI, y unido a la constancia de la morfología y anatomía del putamen entre diversos sujetos<sup>6</sup>, la situación de estas regiones presentará la invariabilidad suficiente como para poder acometer las mediciones de los parámetros SUV con certeza de que estos resultarán objetivos y fiables, haciendo del método de triangulación un procedimiento estandarizado para cuantificar la actividad dopaminérgica en el estriado.

<sup>6</sup>Argumento que será corroborado en el desarrollo experimental (Ap. 4.4) tras mostrar las mediciones anatómicas y morfológicas del putamen y el caudado en diversos sujetos.



## 4. Desarrollo experimental

Acordada la metodología a seguir, debemos implementar el método de triangulación a través de los software de procesamiento de imagen señalados anteriormente, estableciendo los centros de nuestras esferas VOIs y tomando los datos extraídos de cada una de ellas. En apartados anteriores, hemos hecho uso de valores medios en las medidas de la anatomía en la triangulación del putamen y estas han sido consideradas como normales para la acotación de incertidumbres, la validez de estas medidas se estudiará en este apartado posteriormente, ya que como se señaló; hemos obtenido los valores de estos parámetros para cada paciente. No obstante, cabe señalar en este momento que las esferas VOIs deben tener un radio que maximice el número de vóxeles pertenecientes a la zona con actividad dopaminérgica pero sin sobrepasar los límites de esta en ninguna dimensión, hecho que rebajaría la utilidad de las medidas SUV dentro de la esfera VOI. En nuestro caso, serán esferas de un volumen de  $0.27 \text{ cm}^3$  (diámetro de 0.8 cm), estas medidas serán estandarizadas en todo el estriado y a lo largo del estudio en todos los pacientes del mismo.

### 4.1. Error debido al efecto de volumen parcial (PVE)

En el apartado 2.3.3 se han analizado los diversos factores que afectan a los valores SUV, en el caso de los factores físicos y técnicos hemos hecho especial hincapié en las causas y consecuencias del PVE. Recordemos que dicho error tiene su origen en el efecto de resolución infinita y en el efecto de fracción de tejido; estos están relacionados con el borrono tridimensional de la imagen introducido por la resolución espacial finita del escáner y el muestreo de la concentración del radiofármaco siendo la primera causa la que afecta severamente a los datos de nuestro estudio. El pequeño tamaño de nuestras esferas VOI (con un diámetro de 8 mm) es únicamente 2.3 veces mayor que el FWHM de nuestro equipo (3.5 mm) siendo entonces una región menor a 3 veces la resolución espacial. Dicho efecto es difícilmente evitable debido a complejidad de estimar cuantitativamente la implicación de este en nuestras medidas ya que la actividad del interior de nuestra esfera es vista fuera de la misma y además, la actividad de fuera también es vista desde dentro (Figura 11), no obstante, la constancia en la situación anatómica de las esferas en el estudio para todos los pacientes y el volumen constante de las mismas hace que el efecto se reparta homogéneamente entre todas las medidas SUV. Así, posteriormente trataremos de crear determinados coeficientes que, sirviendo como apoyo al diagnóstico, minimicen el impacto de este efecto en nuestro estudio.

## 4.2. Consistencia de los parámetros SUV

Antes de comenzar, debemos aclarar la consistencia a priori de los diversos datos de cuantificación SUV señalados en el Apartado 2.3.3 a través de su definición y de su aplicación en la distribución y tamaño de nuestras esferas VOIs.

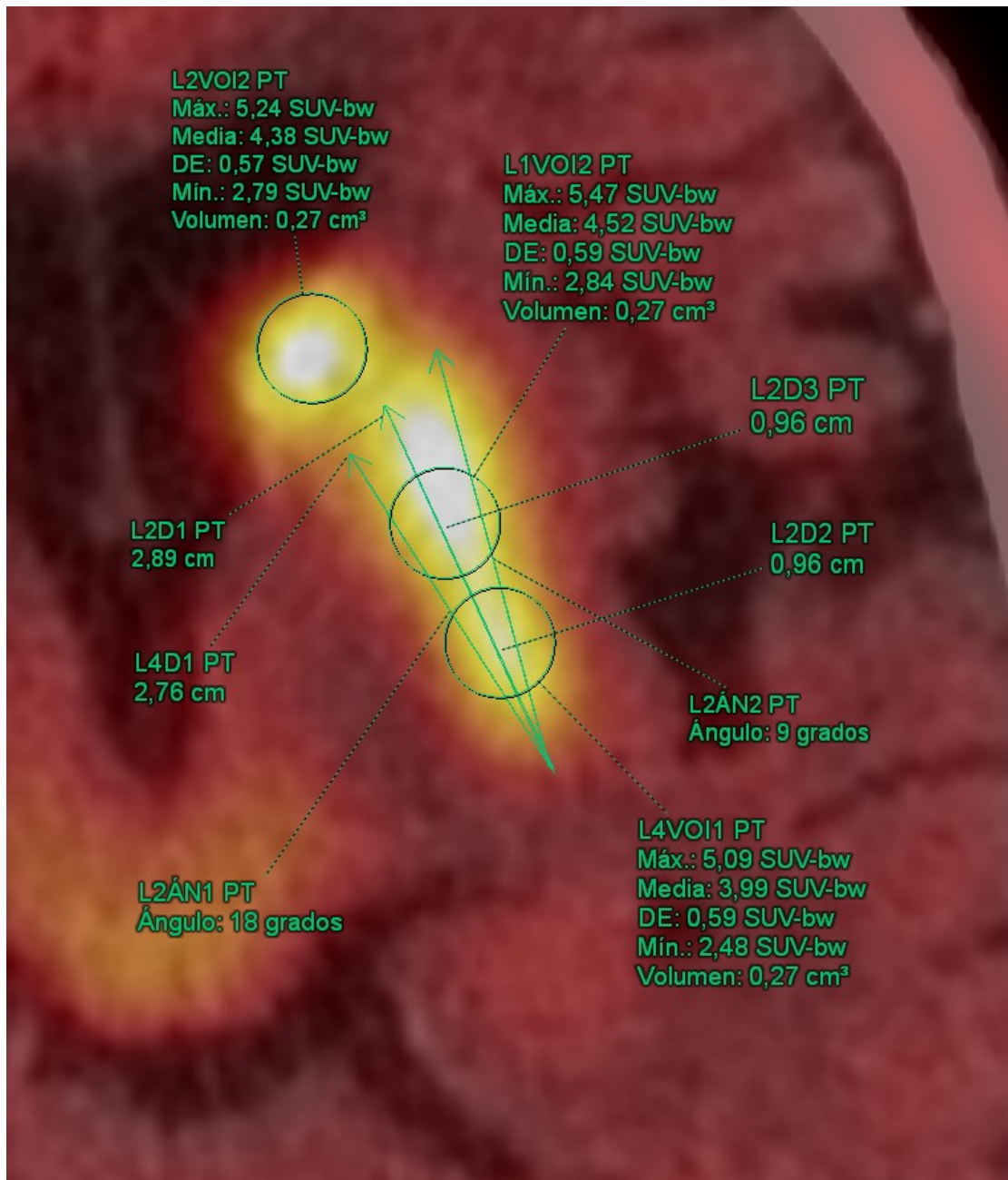
- **SUV<sub>med</sub>** : Como sabemos este valor es estable siempre y cuando la delimitación de la VOI esté estandarizada y su situación sea constante, puesto que en nuestro caso el tamaño y disposición de las mismas es lo suficientemente estable este dato será de gran interés en nuestro estudio.
- **SUV<sub>max</sub>** : Este valor es estable siempre y cuando no nos adentremos en regiones con actividad mayor a la de las regiones de estudio, en nuestro caso dicho efecto se anula ya que las únicas regiones con captación de dopamina en los alrededores son los propios caudado y putamen, sin embargo debemos tener claro que las reducidas dimensiones de nuestras esferas VOI asocian a esta medida un error estadístico, pese a esto este dato podrá servir de referencia.
- **SUV<sub>pico</sub>** : Dicho valor está definido como el valor medio de los vóxeles que se encuentran incluidos en una esfera de 1 cm<sup>3</sup> con centro en el máximo, esta medida es obviamente inservible en nuestro estudio ya que el volumen de la misma extralimitaría nuestra región VOI, que como hemos mencionado tiene un volumen de 0.23 cm<sup>3</sup>, no obstante, hemos tomado este dato para mostrar su variación.
- **Desviación:** La desviación será una medida de alto interés, esto es debido a que los pacientes con baja captación obtendrán una menor diferencia entre el SUV<sub>max</sub> y los valores SUV del fondo, hecho que disminuirá el valor de la desviación, del modo opuesto ocurre en los pacientes sanos. Este hecho recrea que la desviación sea un parámetro con gran interés para la diferenciación del diagnóstico. En lo sucesivo a este estudio denominaremos a este valor como  $\sigma_{SUV}$ .
- **SUV<sub>min</sub>** : Dicha medida podría ser útil a priori, ya que en este estudio se desea hallar la reducción de la actividad dopaminérgica normal, por lo que se podría pensar que el valor del SUV<sub>min</sub> en pacientes enfermos será más baja que en pacientes sanos, no obstante eso no ocurre así. Los bajos valores del SUV en pacientes enfermos recrea un aumento de la actividad del fondo debido a la mayor concentración en otros compartimentos distintos al estriado, además puesto que este parámetro se basa en la selección del vóxel con menor actividad la inclusión en la región de interés de un vóxel del exterior del estriado haría que este fuera irremediablemente el valor mínimo pese a no poseer información cuantitativa veraz. Por ello, podemos deducir a priori que este parámetro no posee utilidad en el apoyo del diagnóstico.

### 4.3. Implementación del método de triangulación

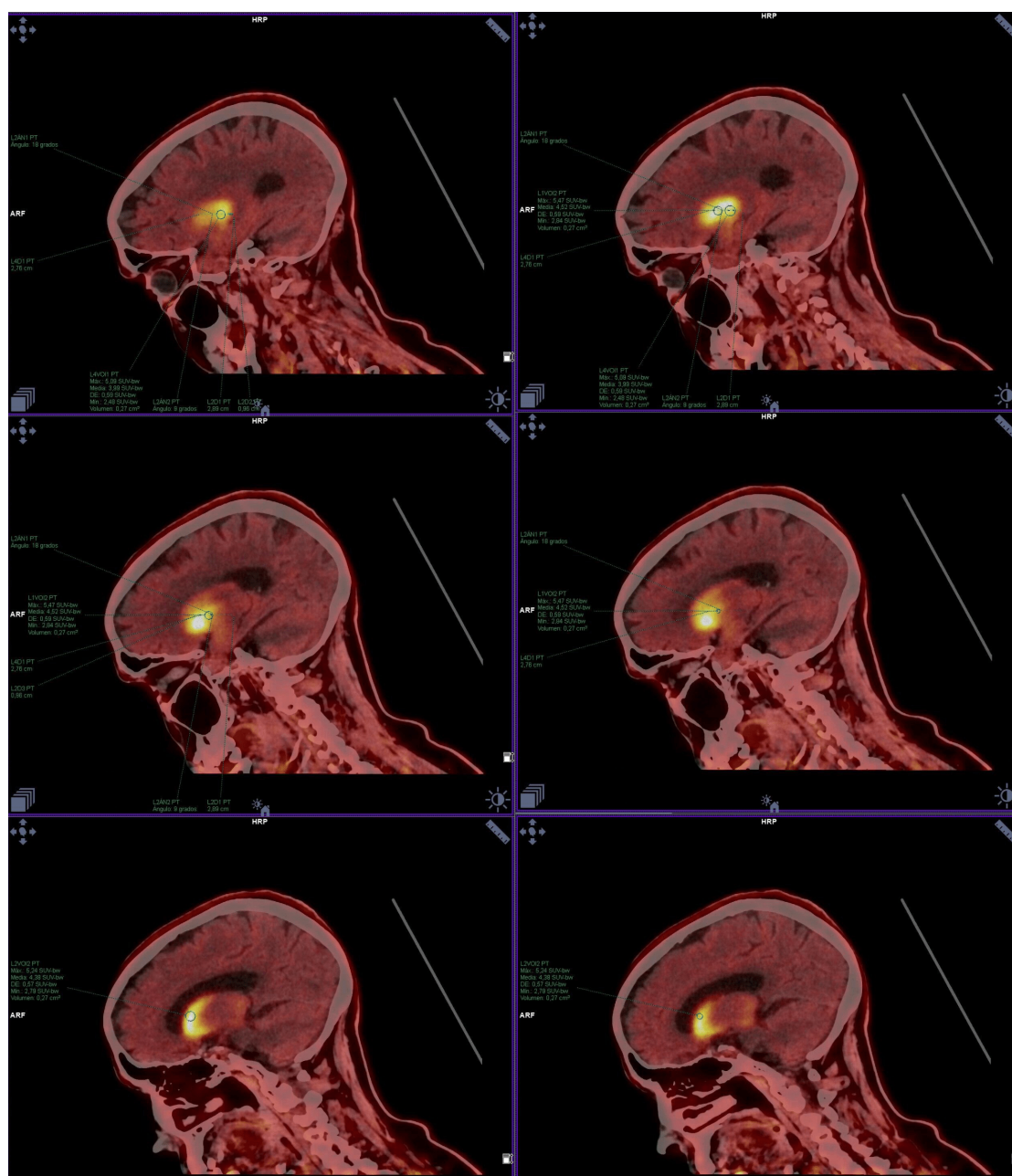
Una vez conocida la eficacia de los diversos parámetros SUV se ha procedido a aplicar nuestra metodología en los programas de procesamiento de imagen. Estos programas contienen herramientas que nos permiten calcular distancias, obtener ángulos a través de la designación de 3 puntos (vértices del triángulo), delimitar puntos, delimitar regiones y obtener los parámetros SUV de las mismas, por lo que esto ha facilitado en gran medida el proceso de obtención de los datos (Figura 21). Algo que cabe destacar es la importancia de situarse de forma correcta en el plano órbito-meatal a la hora de delimitar las medidas y regiones a cuantificar para cada paciente. En algunas ocasiones, las afecciones del sistema motor de los sujetos del estudio han podido alterar la posición de estos durante el escáner PET-CT, lo que conlleva orientar nuestro corte transversal siguiendo la orientación órbito-meatal de forma precisa, para ello se ha contado con la ayuda de especialistas del servicio de Medicina Nuclear, habituados a la orientación precisa de las imágenes en este plano (Figura 20).



**Figura 20:** Visualización del programa MS Oncology de Siemens de la actividad en escala continua. Orientación según el plano órbito-meatal a través de la visualización en otros planos en sujeto sin afectación. Aplicación del método de triangulación del putamen.



**Figura 21:** Visualización del programa *MS Oncology* de Siemens de la actividad en escala continua. Delimitación de las diferentes esferas VOIs (del mismo volumen) a distancia  $d_b/3$  y  $2d_b/3$  sobre la bisectriz del vértice de la cola del putamen ( $P_1$ ) en sujeto sin afectación. Nótese que la distancia  $d_b$  es la distancia denominada en la imagen como L2D1. Obtención de los parámetros anatómicos y morfológicos de la triangulación ( $\alpha$  y  $d_b$ ) y los parámetros SUV mencionados para cada esfera (2 esferas en el putamen (posterior y anterior) + 1 esfera en caudado).



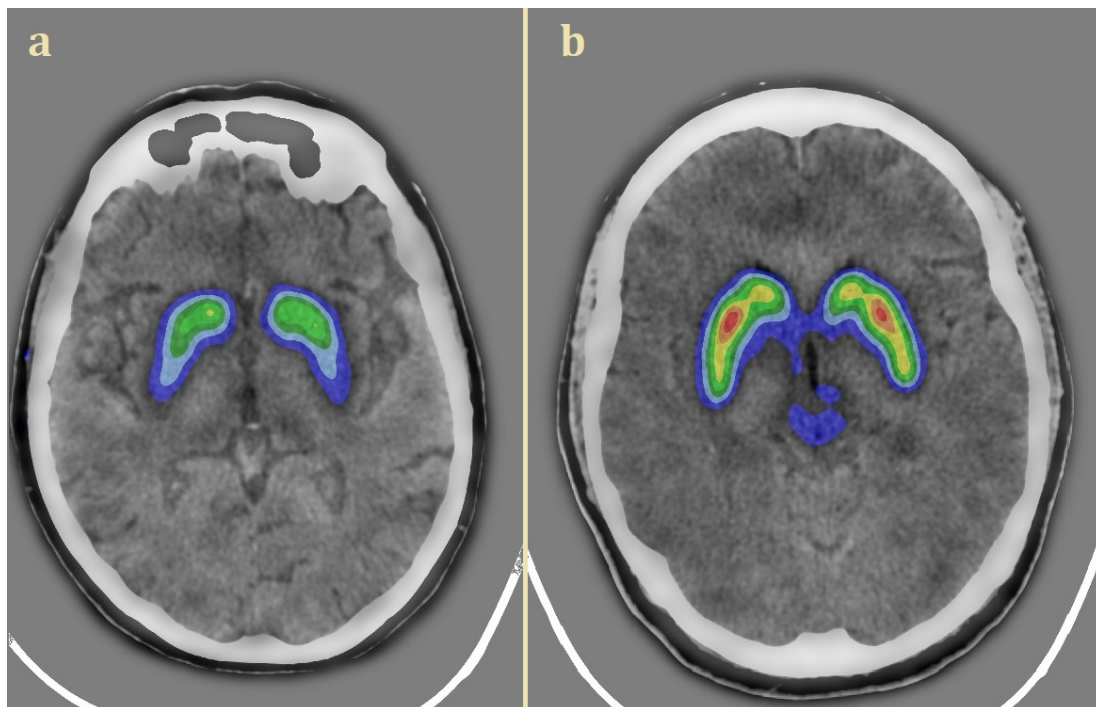
**Figura 22:** Observamos en diferentes planos sagitales (R-L) la situación de nuestras esferas VOI únicamente en zonas con captación (estriado) abordando gran parte de este desde la cola del putamen hasta el caudado.

Es importante verificar individualmente, tal y como se ha llevado a cabo en el estudio; que ninguna de las esferas VOIs sale de la zona de captación del estriado y que estas abarcan en gran parte el volumen del mismo. Para ello podemos optar por visualizar la distribución de las mismas en diferentes cortes sagitales (Figura 22) (planos paralelos al



tabique nasal que dividen el cerebro en dos mitades (Derecha e izquierda)).

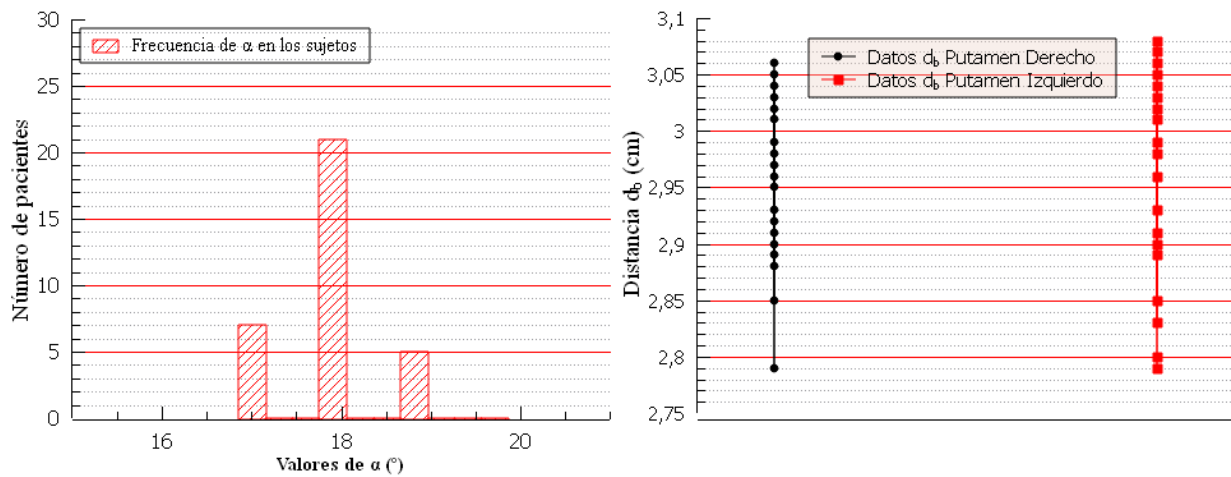
La inspección cualitativa de las imágenes proporciona a grandes rasgos un método en el que la diferenciación entre pacientes con afectación en la actividad dopaminérgica y sin esta es bastante visual, de hecho, haciendo uso de determinadas escalas de color en PET proporcionadas por los propios softwares, se puede observar la diferencia entre la actividad dopaminérgica entre pacientes con y sin afección. Dichos softwares pueden proporcionar un mapa de actividad en el que se crean superficies equipotenciales del valor SUV, creando escalas discretas cde este hasta un valor máximo que debe ser el mismo en cualquier tipo de pacientes (Figura 23). Dichas escalas potencian notablemente las diferencias groseras y más evidentes, pero tienen la limitación de enmascarar cambios leves en estadios tempranos de la afección.



**Figura 23:** Diferenciación en la inspección visual de la imagen PET-CT en el mismo plano para dos pacientes (a) con afectación severa (b) sin afectación. Imágenes a través de escala discreta PET 0-5 SUV 100. De tal modo que las escalas de color oscilan entre 0 SUV y 5 SUV con 100 intervalos de valor. La diferenciación del diagnóstico es más que evidente. (MS Oncology de Siemens)

#### 4.4. Análisis anatómico-morfológico del estriado

Como en numerosas ocasiones se ha citado, la triangulación del putamen nos ha permitido realizar un estudio de las distancias y ángulos que componen el triángulo del putamen derecho e izquierdo, esto nos permite demostrar que la morfología y anatomía de esta parte del estriado presenta poca variabilidad entre diferentes sujetos, para ello; hemos tomado valores de  $d_b$  y  $\alpha$  en todos los pacientes del estudio representando para ambos parámetros la dispersión de las medidas en la Figura 24. Podemos observar que los valores de  $\alpha$  varían muy poco en torno a su media,  $18^\circ$  con una desviación de  $0.33^\circ$ , del mismo modo ocurre con  $d_b$ , obteniendo una desviación estándar alrededor de su media,  $2.96 \pm 0.19$  cm. Observamos que las desviaciones representan un error relativo del 6 % en el caso de  $d_b$  y del 1,83 % en el caso de  $\alpha$ , corroborando entonces la mínima desviación de la morfología y anatomía del putamen en los pacientes. Esto comporta un argumento que consolida la metodología en el establecimiento de nuestras regiones para la medición de los parámetros SUV.



**Figura 24:** Dispersión en las medidas anatómicas y morfológicas del putamen ( $d_b$  y  $\alpha$ ) en los pacientes del estudio. Los valores de  $\alpha$  varían muy poco en torno a su media ( $18^\circ$ ) con una desviación de  $0.33^\circ$ , del mismo modo ocurre con  $d_b$ , obteniendo una desviación de  $0.19$  cm alrededor de su media ( $2.96$  cm).

#### 4.5. Definición de coeficientes de afectación

En apartados anteriores hemos señalado que el patrón descrito en la actividad dopaminérgica típico de la enfermedad de Parkinson es asimétrico antero-posterior (relación Putamen/Caudado) y asimétrico lateral (relación Derecho/Izquierdo). En otros parkinsonismos es más usual una afectación severa y global, por ejemplo, la demencia de cuerpos de Lewy, ya que en ocasiones se realiza este examen para diferenciar demencias, no solo temblores. Debido a esto, la obtención de parámetros a través de los datos obtenidos en la cuantificación que expresen el grado de afectación conforma un notable apoyo al diagnóstico. Ya que se han conformado un total de 6 regiones por paciente y dado que la situación de estas presenta simetría lateral y además en cada lado se separa al putamen en dos esferas VOI (cola (posterior) y cabeza (anterior)) y al caudado por separado, se pueden definir diversos parámetros en base a la relación que guarda la actividad dopaminérgica del putamen y el caudado en la parte derecha e izquierda.

En primer lugar, definiremos un coeficiente que cuantifique la relación entre los valores  $SUV_{med}$  del putamen y del caudado para cada lado del estriado. De este modo definiremos el coeficiente putamen posterior/caudado (derecho ( $d$ ) e izquierdo ( $i$ )) al que denominaremos  $k_{PC}^{(i,d)}$  para cada lado:

$$k_{PC}^{(i)} = \frac{SUV_{med}^{(i)} (\text{Putamen-Posterior})}{SUV_{med}^{(i)} (\text{Caudado})} \quad (13)$$

$$k_{PC}^{(d)} = \frac{SUV_{med}^{(d)} (\text{Putamen-Posterior})}{SUV_{med}^{(d)} (\text{Caudado})} \quad (14)$$

En las ecuaciones (14) y (15) se ha hecho uso del valor  $SUV_{med}$  para ambas regiones, creando así un cociente que permita expresar la relación entre la actividad dopaminérgica del putamen posterior (esfera VOI situada en el putamen posterior) y el caudado. Cabe decir que  $k_{PC}^{(i,d)}$  es un valor adimensional y que está acotado superiormente y de forma aproximada por la unidad<sup>7</sup>, esto es debido a que la pérdida principal de actividad tiene lugar en el putamen posterior, i.e.  $SUV_{med}(P-P) < SUV_{med}(C)$ . Este valor nos dará información sobre **el grado de afectación** del paciente para el patrón típico de la enfermedad de Parkinson. De este modo, podremos crear una relación entre los valores de este coeficiente y la diferenciación entre pacientes con actividad normal o alterada.

---

<sup>7</sup>Esto ocurre siempre y cuando no existan patologías no degenerativas como por ejemplo un infarto de caudado.



- Si  $k_{PC} < 1$  (al margen de una determinada tolerancia), el lado correspondiente del estriado presenta una alteración en la actividad dopaminérgica normal compatible con EP, ya que el valor SUV del putamen posterior es considerablemente menor que la del caudado, habiendo así disminución de la actividad en el putamen posterior.
- Si  $k_{PC} \sim 1$ , entonces la relación putamen-caudado se conserva. Esto puede tener dos causas diferenciadas, en primer lugar, la actividad está conservada y por ende el paciente no presenta alteraciones en la vía nigroestriada compatibles con la EP; en segundo lugar, presencia de una pérdida generalizada de la actividad dopaminérgica en todo el estriado, lo que conllevaría una afectación severa y global.
- Lógicamente la relación de orden  $k_{PC}^{(i)} < k_{PC}^{(d)}$  ó  $k_{PC}^{(i)} > k_{PC}^{(d)}$ , **nos indica la simetría lateral** de la afectación, pudiendo ser de predominio derecho, izquierdo o por ambas partes igual (bilateral  $k_{PC}^{(i)} \sim k_{PC}^{(d)}$ ). Es usual en la enfermedad de Parkinson, principalmente en el inicio de la misma, que haya presencia de asimetría lateral en la afectación, esto se refleja en la sintomatología de los pacientes en el diagnóstico clínico, más típicamente en la presencia del temblores<sup>8</sup>, pudiendo haber una correlación inversa entre el lado del estriado que presenta afectación y el lado del cuerpo con presencia de síntomas. Este hecho es en ocasiones difícil de observar en el diagnóstico clínico debido a la dominancia derecha/izquierda (diestros o zurdos) del paciente en cuestión, por ello dicho parámetro puede ser de gran utilidad para diferenciar la asimetría en pacientes en estadios tempranos de la misma.

Cabe destacar que el parámetro  $k_{PC}$  para ambos lados del estriado es una medida que nos permite minimizar el impacto de la actividad de fondo y de las variaciones sistemáticas en las medidas SUV, tales como el efecto parcial de volumen, esto es debido a que se trata de un cociente y por ende desviaciones iguales se anularían en el mismo. No obstante, este parámetro no es completamente útil como apoyo completo al diagnóstico en el caso de que se aproxime a la unidad ( $k_{PC} \sim 1$ ), ya que como hemos observado, esto puede deberse a dos situaciones opuestas en el diagnóstico. Para paliar estos efectos, podemos definir un nuevo parámetro haciendo uso de la desviación SUV. Tal y como mencionamos en el apartado 4.2, la desviación en una región afectada es notablemente menor que en una región sana, por ello podremos definir un nuevo parámetro que multiplique nuestro coeficiente anterior por la desviación SUV ( $\sigma_{SUV}$ ) del putamen posterior. Definiremos este coeficiente como  $R_{PC}^{(i,d)}$  para cada lado del estriado.

---

<sup>8</sup>Siendo en este caso el diagnóstico clínico de sospecha el realizado mediante una exploración física y test diagnósticos por el especialista en neurología.

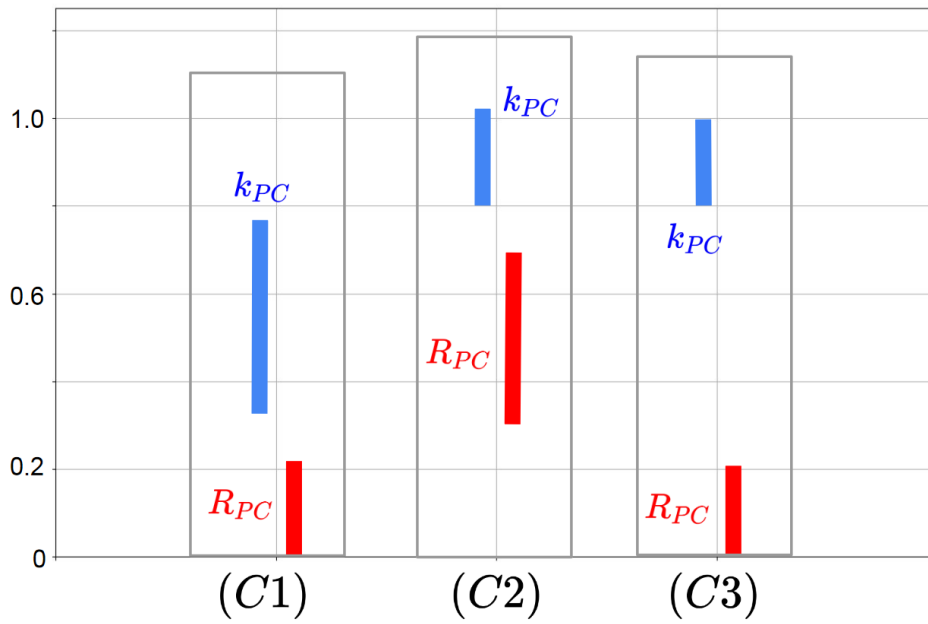
$$R_{PC}^{(i)} = \frac{\text{SUV}_{\text{med}}^{(i)} (\text{Putamen-posterior})}{\text{SUV}_{\text{med}}^{(i)} (\text{Caudado})} \cdot \sigma_{\text{SUV}}^{(i)} (\text{Putamen-posterior}) \quad (15)$$

$$R_{PC}^{(d)} = \frac{\text{SUV}_{\text{med}}^{(d)} (\text{Putamen-posterior})}{\text{SUV}_{\text{med}}^{(d)} (\text{Caudado})} \cdot \sigma_{\text{SUV}}^{(d)} (\text{Putamen-posterior}) \quad (16)$$

A diferencia del parámetro  $k_{PC}$ , las expresiones (16) y (17) se expresan en unidades SUV, no obstante ya hemos mencionado que estas unidades también se consideran adimensionales. En este caso, la correlación de este parámetro con el diagnóstico dependerá de los valores de  $\sigma_{\text{SUV}}$  en pacientes sanos, además, en este si tendremos un notable efecto de los errores que afectan a la desviación, posteriormente se realizará el cálculo de incertidumbre de ambos parámetros a través de la propagación de errores en las medidas. Para poder realizar un esquema claro que nos indique la relación entre estos dos coeficientes y el grado de afectación del estriado a través de la metodología señalada, podemos realizar una hipótesis sobre la distribución de estos datos haciendo únicamente uso de las medidas de la desviación que se presentarán en el apartado siguiente. Para el caso de pacientes sin afectación,  $\sigma_{\text{SUV}}$  (Putamen-Posterior) oscila entre 0.39 y 0.66, y en el caso de los pacientes con afectación esta oscila entre 0.07 y 0.29, de este modo podemos realizar un esquema que aúne los intervalos de valores de nuestros parámetros y el posible diagnóstico para los mismos (Figura 25). En dicha figura se crea un esquema de la afectación a través de la asimetría antero-posterior, como hemos indicado la simetría lateral se basa en la comparación de dichos coeficientes sobre cada uno de los lados del estriado.

Cabe decir que los coeficientes  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$  pueden tomar cualquier valor racional, no obstante asegurar que el valor de estos dentro de pacientes con afectación indica el grado de deterioro del estriado y por ende el grado de la enfermedad es algo que dado el número relativamente reducido de sujetos de estudio no podemos permitir asegurar. La realización de un estudio más extenso y con diagnósticos evolutivos detallados podría crear una norma generalizada que relacionara estos valores con el grado de la enfermedad y su evolución temporal, posibilitando así la creación de un análisis estadístico robusto a través del análisis de la varianza de nuestros datos como es el caso de una ANOVA, siendo esta la continuación natural del estudio. Aún así el análisis en la combinación de dichos parámetros llevado a cabo hasta ahora nos permite:

- Diferenciar entre alteraciones compatibles con parkinsonismos y actividad dopaminérgica conservada (sanos).
- Diferenciar la asimetría lateral (izquierda-derecha) y su grado en los parkinsonismos.



**Figura 25:** Rangos de los coeficientes  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$  (de cualquiera de los lados) para diversos casos. (C1) Valores de  $k_{PC} < 1$ , y  $R_{PC}$  muy bajos, presentan alteraciones en la captación del putamen posterior, cuadro típico en parkinsonismos. (C2) Valores de  $k_{PC} \sim 1$ ,  $R_{PC}$  con valores medios, no presentan alteraciones en la relación putamen-caudado, los altos valores de la desviación refieren ausencia de alteraciones (Pacientes sanos). (C3) Pacientes que conservan la relación putamen-caudado ( $k_{PC} \sim 1$ ), sin embargo valores de  $R_{PC}$  muy bajos, presentan pérdida generalizada de la actividad refiriendo afectación global y severa. Los valores usados para la extensión de los rangos viene dada por la desviación de estos parámetros en todos lo pacientes.

- Diferenciar entre parkinsonismos con afectación generalizada e hipometabolismo dopaminérgico en todo el estriado, y parkinsonismos con afectación única en el putamen.

Conformando entonces este método y la combinación de dichos coeficientes un apoyo objetivo para el diagnóstico por parte del servicio de Medicina Nuclear.

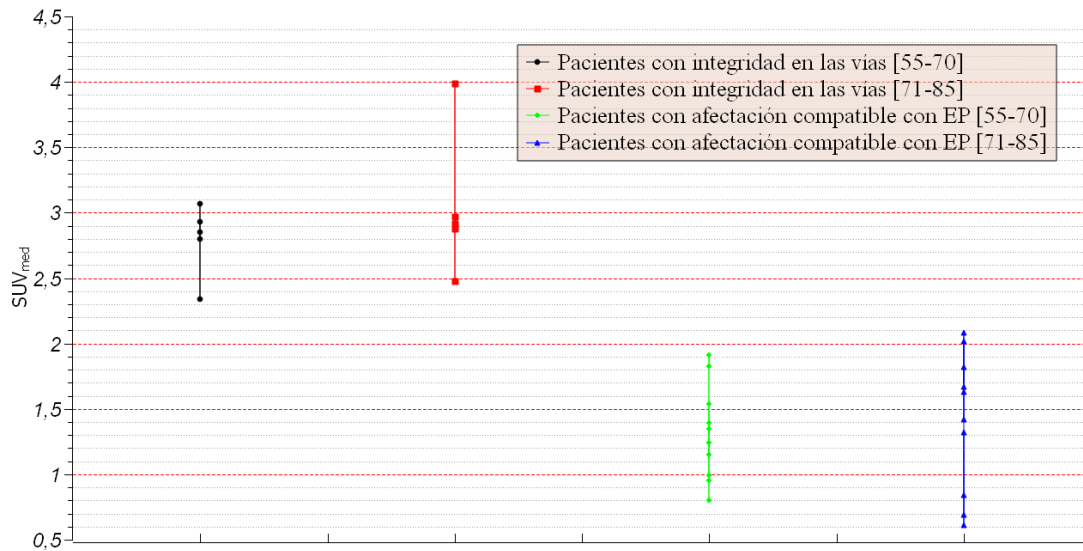
Como fin al desarrollo experimental podemos añadir un posible método que minimice los errores incluidos por la desviación en el coeficiente  $R'_{PC}$ , de este modo minimizaríamos los errores sistemáticos y resaltaríamos la diferencia de este coeficientes entre pacientes con y sin afectación e (Ec. (18)).

$$R'_{PC} = \frac{\text{SUV}_{\text{med}} (\text{Putamen-Posterior})}{\text{SUV}_{\text{med}} (\text{Caudado})} \cdot \sqrt{\frac{\sigma_{\text{SUV}}(\text{Putamen-Posterior})}{\text{SUV}_{\text{fondo}}}} \quad (17)$$

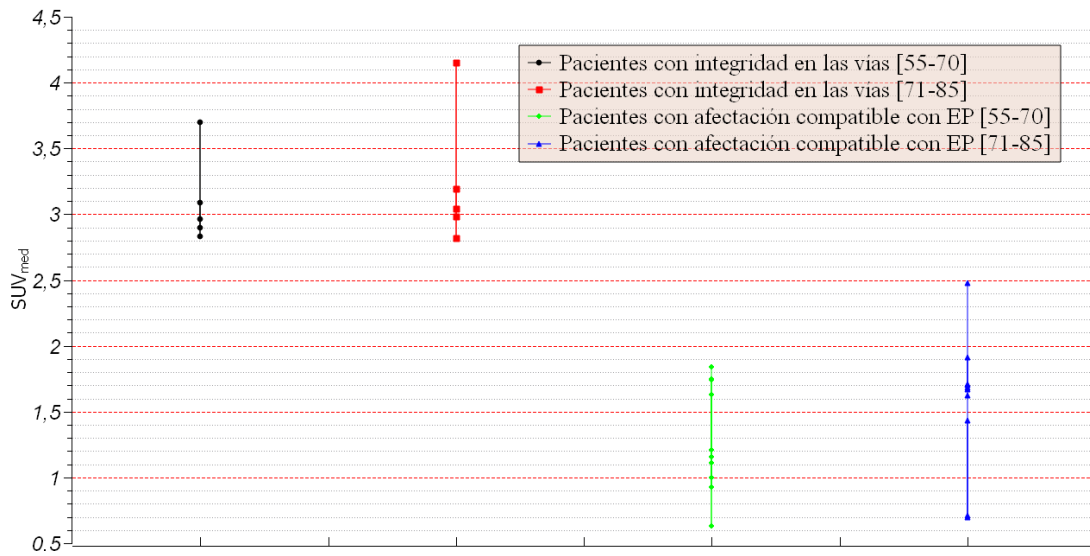
## 5. Resultados y conclusiones

En este apartado mostraremos los resultados obtenidos en este estudio. En primer lugar debemos recordar que extraeremos para cada paciente 13 valores SUV, estos serán el  $SUV_{pico}$ , el  $SUV_{med}$ , el  $SUV_{max}$  y la desviación SUV ( $\sigma_{SUV}$ ) de cada esfera VOI (recordamos que son 3 para cada paciente, situadas en la cola del putamen (putamen posterior), la cabeza del putamen (putamen anterior) y el caudado), (véase Figura 21), además, pese a su presumible poca utilidad también hemos tomado el valor del  $SUV_{min}$  en el putamen posterior. Recordemos que estas medidas poseen intrínsecamente naturaleza estadística, ya que como se ha aclarado en el fundamento teórico, resultan del espacio muestral conformado por los vóxeles pertenecientes a nuestras esferas VOI. Así, las medias obtenidas de estos valores para todos los pacientes resultan ser medias de medidas que ya son estadísticas y que llevan asociado consigo un error propio, por esto, el error asociado a estas medidas finales vendrá dado por la suma en cuadratura del error estadístico intrínseco medio y proporcionado por el software y el error estadístico dado por la desviación resultante del estudio para todos los pacientes.

En primer lugar mostraremos en la siguiente figura los resultados obtenidos del valor del  $SUV_{med}$  de todos los pacientes en el VOI situado en la principal zona de afectación, la cola del putamen.



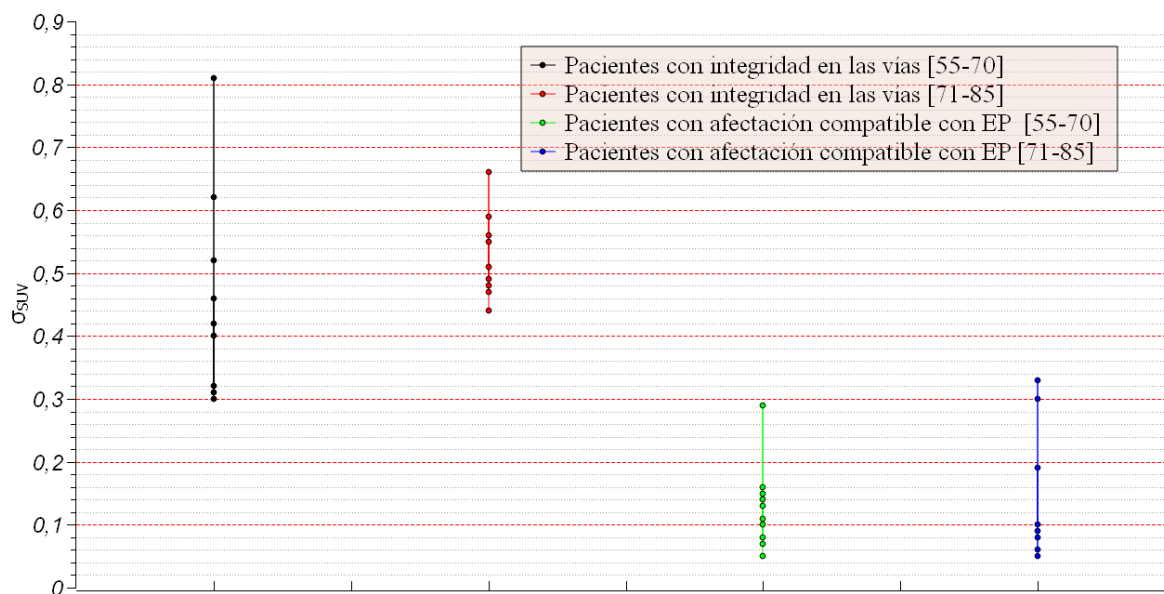
**Figura 26:** Distribución de los valores de  $SUV_{med}$  del **Putamen Posterior Derecho** en pacientes con integridad en la actividad del estriado y en pacientes con alteración en la actividad compatible con parkinsonismos. Ambos grupos están separados por su pertenencia a un intervalo de edad.



**Figura 27:** Distribución de los valores de  $SUV_{med}$  del **Putamen Posterior Izquierdo** en pacientes con integridad en la actividad del estriado y en pacientes con alteración en la actividad compatible con parkinsonismos. Ambos grupos están separados por su pertenencia a un intervalo de edad.

Las figuras 26 y 27 muestran una clara diferencia en la acotación del valor  $SUV_{med}$  en sujetos con y sin afectación en las vías dopaminérgicas. Los individuos sin alteración en la captación (sujetos sanos) muestran un valor  $SUV_{med}$  en el putamen posterior comprendido entre  $[2.8, 4.2]$ , mientras que los pacientes con una alteración compatible con los parkinsonismos muestran un valor  $SUV_{med}$  en el putamen posterior comprendido entre  $[0.5, 2.2]$ . En las figuras observamos la concentración de los datos entorno a las zonas medias de estos intervalos, por ello tal y como hemos mencionado, hemos hallado los valores medios de todas las medidas y añadido un valor de incertidumbre correspondiente a la suma en cuadratura del error de las propias medidas y de la desviación estándar de los datos para todos los pacientes (Tabla 2)<sup>9</sup>. Además, se han añadido los valores medios de los diferentes parámetros resultantes de la cuantificación. Entre ellos se encuentra la desviación del valor SUV de los vóxeles ( $\sigma_{SUV}$ ) de la región, por lo que hemos optado por representar los valores de esta a fin de demostrar su notable disminución en pacientes con alteraciones en la captación, sirviendo este hecho para corroborar la definición del parámetro  $R_{PC}$  y su utilidad como apoyo al diagnóstico (Figura 28).

<sup>9</sup>Todas las tablas referidas en lo sucesivo de este estudio se encuentran en el Anexo III.2. al final del mismo.



**Figura 28:** Distribución de los valores de la **desviación**  $\sigma_{SUV}$  (proporcionada por el software) del putamen posterior (izqdo. y dcho.) en pacientes con integridad en la actividad del estriado y en pacientes con alteración en la actividad compatible con parkinsonismos. Ambos grupos están separados por su pertenencia a un intervalo de edad.

En la Tabla 2 observamos que el valor medio del parámetro  $SUV_{med}$  en pacientes con alteraciones llega a ser un 55 % menor que en pacientes sin afectación, del mismo modo observamos en las figuras 26 y 27 donde, al menos en los pacientes del estudio, no se recrean solapes en los intervalos que puedan conducir a errores en el apoyo al diagnóstico de la afectación de los pacientes. Sin embargo, en la figura 28 si vemos representados valores que se desvían notablemente de la zona de concentración del valor medio de la desviación en pacientes sin afectación dentro del primer intervalo de edad, esto puede ser debido al fallo inducido por el PVE, ya que esta medida depende notablemente de pacientes en los que la esfera VOI pueda incluir extraños valores SUV en algún vóxel, aún así la media y la determinación de las incertidumbres muestran en la tabla 2 una clara separación de este parámetro en pacientes con y sin afectación en la captación del estriado.

En las tablas 3 y 4 podemos observar de forma análoga a la tabla 2 la distribución de los valores SUV en las esferas VOI del putamen anterior y del caudado, la estimación de errores de estos datos se ha realizado de igual forma que los datos mostrados anteriormente. Observamos en este caso que la diferencia del SUV medio entre los pacientes con y sin afectación es menor en el putamen anterior y notablemente menor en el caudado. En el caso de la esfera VOI situada en el putamen anterior (Tabla 3) la diferencia en pacientes

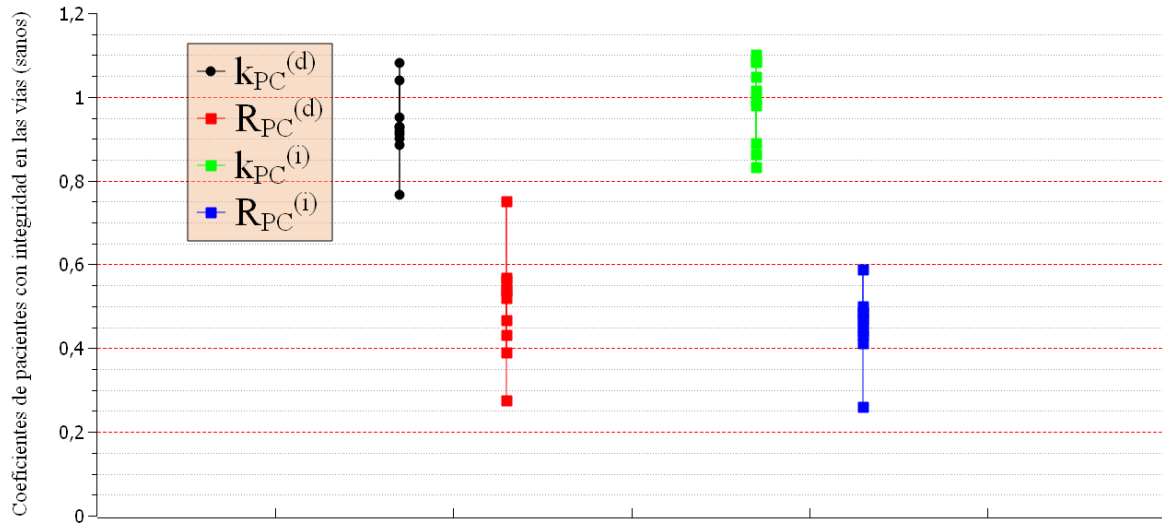
con afectación del  $SUV_{med}$  es un 42 % menor que en pacientes sin afectación, frente al 55 % de pérdida en el putamen posterior, esto demuestra la pérdida progresiva de terminaciones desde la cola del putamen (putamen posterior) como corresponde al patrón característico de captación de la enfermedad de Parkinson.

Del mismo modo ocurre en el caso de la esfera VOI situada en el caudado, en este caso la diferencia de captación dada por el  $SUV_{med}$  entre pacientes con y sin alteraciones en la captación es aproximadamente del 29 % (Tabla 4), mostrando de nuevo el incremento de la pérdida en comparación con la pérdida dada en putamen posterior y sirviendo estos hechos como argumento a la validez de los coeficientes  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$ , ya que entonces podemos asegurar que generalmente  $SUV_{med}(P-P) < SUV_{med}(C)$  en pacientes con diagnóstico compatible con EP. Otro hecho que nos asegura esto resulta de observar que en las 3 tablas el valor de  $\sigma_{SUV}$  crece ligeramente en los pacientes con diagnóstico compatible con EP desde el VOI posterior hasta el caudado, volviendo a mostrar que la diferencia entre el fondo y el  $SUV_{max}$  es mayor en el caudado que en el putamen posterior.

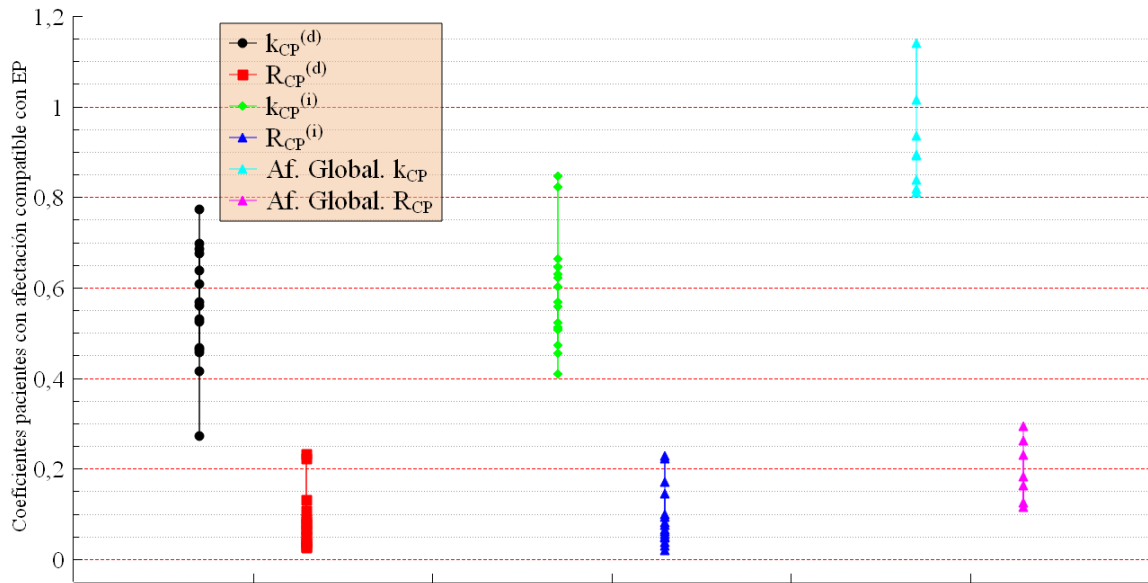
Con el fin de corroborar lo expresado en la figura 25 sobre la distribución de los valores de  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$  para diferentes diagnósticos, hemos calculado dichos coeficientes para todos los pacientes, mostrado en la tabla 5 y representado el valor de las mismas diferenciando en:

- Valores de  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$  de ambos lados en pacientes sin alteración en la captación (Figura 29).
- Valores de  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$  de ambos lados para pacientes con una alteración en la captación compatible con parkinsonismos. Además, tal y como hemos explicado en el apartado 4.5, se han separado aquellos pacientes que presentan déficit en la captación de forma generalizada en todo el estriado, teniendo entonces los valores de  $k_{PC} \sim 1$  y valores muy bajos de  $R_{PC}$ ; y por otro lado los pacientes que presentan un cuadro típico de EP, con pérdida de actividad en el putamen posterior principalmente (conformando este grupo la mayoría) (Figura 30).

Debemos señalar que los resultados mostrados hasta ahora abordan únicamente la relación de la asimetría antero-posterior (putamen/caudado) en la actividad dopaminérgica y la afectación del paciente, ya que como hemos señalado esta asimetría comprende el cuadro típico de captación en pacientes con posibles síndromes parkinsonianos. El estudio de la asimetría lateral de la afectación es mucho más trivial, y viene dada por la relación de orden entre  $k_{PC}^{(i)}$  y  $k_{PC}^{(d)}$ , y esta es diferente para cada paciente. Por ello, se han adjuntado los valores de  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$  en las tablas 6 y 7, donde además se ha especificado la asimetría lateral para cada paciente con alteraciones en la captación del estriado.



**Figura 29:** Distribución de los valores  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$  en lados izquierdo y derecho para individuos sin alteración en la captación.



**Figura 30:** Distribución de valores de  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$  en lados izquierdo y derecho para pacientes con una alteración en la captación compatible con parkinsonismos. Separados aquellos pacientes que presentan déficit en la captación de forma generalizada, teniendo entonces los valores de  $k_{PC} \sim 1$  y valores muy bajos de  $R_{PC}$ ; y por otro lado los pacientes que presentan un cuadro típico de EP, con pérdida principal de actividad en el putamen posterior.

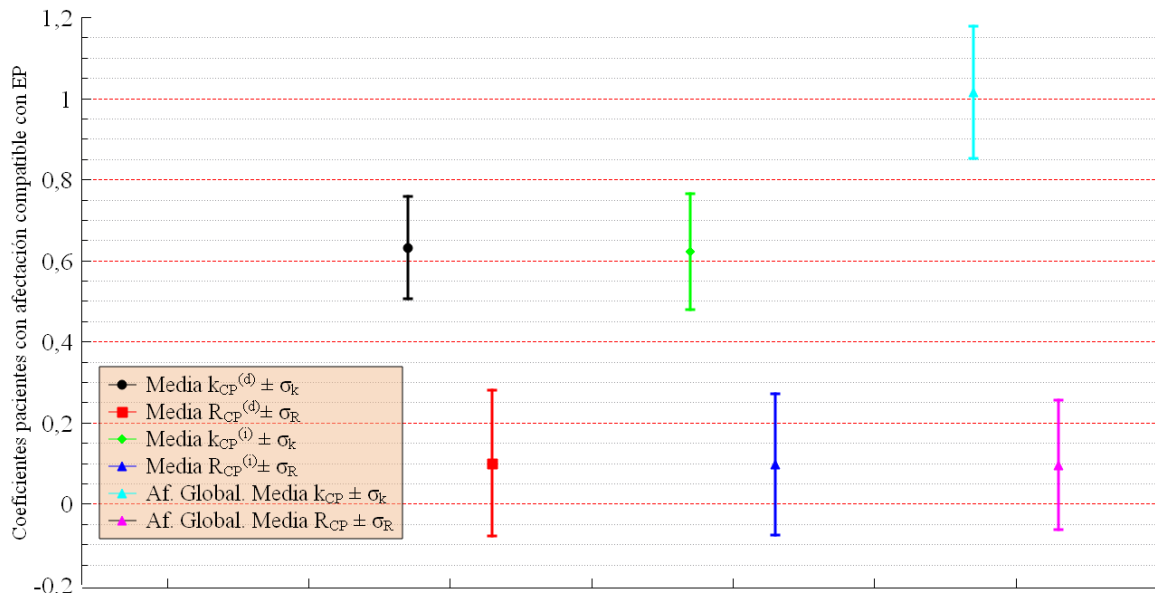
Observamos en las figuras 29 y 30 la demostración experimental de la hipótesis realizada en la figura 25, los pacientes sanos muestran  $k_{PC} \sim 1$  y valores medio-altos de  $R_{PC}$ ,



en contraste con los pacientes con déficit en la captación, que o bien muestran valores más bajos de  $k_{PC}$ , o muestran una pérdida generalizada de la captación con  $k_{PC} \sim 1$  y valores muy bajos de  $R_{PC}$ . Con el objetivo de estandarizar dichos valores, hemos tomado las medias de los valores mostrados para todos los pacientes y calculado la incertidumbre de las mismas (Figura 31 y Tabla 5). El cálculo de incertidumbres de dichos coeficientes ( $\sigma_{k_{PC}}$  y  $\sigma_{R_{PC}}$ ) depende de las incertidumbres de las variables que los componen, por este motivo se ha realizado el cálculo analítico de estas incertidumbres a través de la propagación de errores para estas variables. Es importante mencionar que en el cálculo de dichas incertidumbres en los valores medios de  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$  (Ecuaciones 19 y 20), los valores de  $\epsilon_{SUV_{med}(C)}$ ,  $\epsilon_{SUV_{med}(P-P)}$  y  $\epsilon_{\sigma_{SUV}}$  provienen de la suma en cuadratura de la media del error intrínseco de los datos SUV (proporcionados por el software) y el error asociado a la desviación estándar del estudio estadístico de todos los pacientes.

$$\sigma_{k_{PC}} = \frac{\epsilon_{SUV_{med}(P-P)}}{SUV_{med}(C)} + \frac{SUV_{med}(P-P)}{SUV_{med}^2(C)} \cdot \epsilon_{SUV_{med}(C)} \quad (18)$$

$$\sigma_{R_{PC}} = \epsilon_{k_{PC}} \cdot \sigma_{SUV}(P-P) + k_{PC} \cdot \epsilon_{\sigma_{SUV}(P-P)} \quad (19)$$



**Figura 31:** Valores medios de  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$  en los lados derecho e izquierdo, asociados a un intervalo de aceptación dado por los valores  $\sigma_{k_{PC}}$  y  $\sigma_{R_{PC}}$ . Separados aquellos pacientes que presentan déficit en la captación de forma generalizada, teniendo entonces los valores de  $k_{PC} \sim 1$  y valores muy bajos de  $R_{PC}$ ; por otro lado pacientes que presentan un cuadro típico de EP, con pérdida principal de actividad en el putamen posterior.

La visualización de estas gráficas, la clara diferenciación de los resultados obtenidos en los coeficientes para diferentes diagnósticos y la ausencia de solapes en los intervalos de tolerancia para diferentes diagnósticos corroboran la validez del método de triangulación como un apoyo cuantitativo y objetivo al diagnóstico clínico.

De este modo, podemos dar por cumplidos los objetivos señalados en el desarrollo experimental resumiendo estos y los resultados que lo corroboran:

- Diferenciar entre pacientes con alteraciones compatibles con parkinsonismos y aquellos que poseen la actividad dopaminérgica conservada (sanos). Esto es posible gracias a la combinación de los parámetros  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$  y la pertenencia de ambos a los intervalos de tolerancia dados en la figura 31 y la tabla 5.
- Diferenciar la asimetría lateral (izquierda-derecha) en pacientes con presencia de un cuadro típico de enfermedad de Parkinson. Esto es dado por la relación de orden entre  $k_{PC}^{(i)}$  y  $k_{PC}^{(d)}$ . La determinación de esta asimetría puede ser complicada por parte del facultativo en Neurología así como el facultativo en Medicina Nuclear, ya que en estadios tempranos de la afección puede no ser visible. En la tabla 7 se ha realizado una clasificación del tipo de afectación para cada paciente, deduciendo así gracias a estos coeficientes el tipo de asimetría antero-posterior y el tipo de asimetría lateral.
- Diferenciar entre parkinsonismos con afectación generalizada e hipometabolismo dopaminérgico en todo el estriado, y parkinsonismos con afectación única en la cola del putamen (putamen posterior). Esto es posible gracias al parámetro  $R_{PC}$  en pacientes con alteraciones en la captación compatibles con los parkinsonismos y la pertenencia de este parámetro a los intervalos de tolerancia dados en la figura 31. Como en el caso anterior, en la tabla 7 se han especificado aquellos casos donde la pérdida de actividad es homogénea entre el putamen y el caudado y presentan hipometabolismo dopaminérgico generalizado.

En el estudio podemos observar que los valores principalmente usados tanto en el análisis como en la creación de coeficientes de afectación han sido el  $SUV_{med}$  y la desviación  $SUV$ . En apartados anteriores hemos explicado por qué algunos del resto de parámetros no eran presumiblemente capaces de demostrar diferencias reseñables debido a su definición incompatible con nuestra intencionalidad, no obstante, dichos valores se muestran en las tablas y pese a que determinados valores como el  $SUV_{max}$  si muestran diferencias significativas, el espacio muestral de sujetos de nuestro estudio no nos permite todavía crear resultados suficientemente potentes a través de dichos parámetros.

El sesgo de grupos de edad en la representación de los valores de captación mostrados en las figuras 26, 27 y 28 muestra que no se presentan diferencias significativas debido a la

pérdida de terminaciones nerviosas atribuidas intrínsecamente a la edad de los sujetos, esto demuestra que las diferencias de los parámetros de captación en los diversos individuos están debidas únicamente a la presencia de un patrón de enfermedad, siendo esto un argumento que tributa a favor de la validez de los resultados obtenidos en el estudio.

Cabe decir que este trabajo conforma la puesta en marcha de un proyecto más extenso con presencia de diversos grupos de individuos diferenciados por edad, grado de afectación, asimetría en la sintomatología y sin afectación, dados estos; la realización de un estudio estadístico robusto dotaría a este proyecto de unos resultados mucho más potentes y consolidados. No obstante, lo obtenido en este trabajo irrumpe con el “modus operandi” de la cuantificación como apoyo al diagnóstico actual, donde los parámetros y resultados dependen completamente del procedimiento y metodología del examen y detector, dificultando de este modo la estandarización de los resultados. Recordemos que la definición de coeficientes a través de valores SUV inhiben las alteraciones sistemáticas para cada detector y metodología. La presumible validez de los resultados obtenidos y el análisis matemático de consistencia del método ha consolidado una primera fase que ha demostrado ser capaz de estandarizar un apoyo sólido al diagnóstico a través de algo aparentemente tan sencillo como lo es una fracción, siendo además resultados comunes para diferentes equipos y metodologías empleadas en el examen. El nivel de trascendencia de estos resultados está ligado a la necesidad por parte de los especialistas en neurología de conocer no sólo la afectación en la captación del paciente, si no la morfología de las alteraciones de la captación en el estriado, esto es debido a la relación existente entre las posibles asimetrías en la captación y las asimetrías en la sintomatología de los sujetos, ya que esta puede explicar el tipo de parkinsonismo y su posible origen, alterando la naturaleza del tratamiento del mismo. Es por ello por lo que la definición de estos parámetros y el resultado de este estudio ha estado vinculado desde el inicio a la clasificación de asimetrías en las alteraciones del metabolismo dopaminérgico, arrojando de nuevo diferencias cuantitativas evidentes que permiten corroborar el posible tipo de afectación y avalando una posible continuación del estudio.

## Agradecimientos

*A la Doctora Crespo y al Doctor García Cases, tutores de este proyecto, por su paciencia, confianza y pasión durante estos 7 meses, inclusive en sus vacaciones. Por enseñarme que el trabajo interdisciplinar hace de la medicina una ciencia apasionante.*

*A mis compañeros, por las horas de compartir alegrías y penas comunes, por su inestimable ayuda y por conformar una familia durante estos 4 inolvidables años.*

## I. Metodología del examen $^{18}\text{F}$ -DOPA PET-CT

*Como se ha descrito en la sección correspondiente a la metodología, se incluye en las páginas posteriores el procedimiento normalizado de trabajo de medicina nuclear del Hospital Universitario de San Juan de Alicante en una exploración PET-DOPA cerebral por parte de la unidad PET. El riguroso seguimiento de este es vital para la eficacia del apoyo al diagnóstico a través de los parámetros de cuantificación obtenidos en este estudio.*

## Procedimiento Normalizado de trabajo de MEDICINA NUCLEAR U. PET

## PET-DOPA CEREBRAL

CONTROL de MODIFICACIONES		
DESCRIPCION	Nº Edición	Fecha Edición
Edición	006/00	03/09/2019

ELABORADO:	REVISADO:	APROBADO: Dirección
Fecha de elaboración. 03/09/2019	Fecha de revisión: 27/11/2019	Fecha de aprobación:
Firma:	Firma:	Firma:
Dra. Aurora Crespo	Dra. María Toscano	Dr. José Verdú

Esta documentación pertenece a la Consellería de Sanidad Universal y Salud Pública, al Departamento de salud de Alicante, Sant Joan d'Alacant y a la Unidad de Calidad dependiente del mismo, quedando expresamente prohibida su reproducción o copia sin el permiso autorizado por escrito. Toda la documentación impresa no constituye copia controlada según la norma ISO 9001 siendo por tanto las últimas versiones vigentes aquellas que estén a disposición en el repositorio documental informático.

## PET-DOPA CEREBRAL

### Índice:

1.- Introducción.....	3
1.1.- Nombre del radiofármaco .....	3
1.2.- Posología y vía de administración .....	3
1.3.- Aspectos generales y de protección radiológica .....	3
2.- Preparación del paciente.....	5
3.- Instrumentación.....	5
4.-Técnica de realización .....	6
4.1.-ADQUISICION .....	6
4.1.1.-TOPOGRAMA.....	6
4.1.2.-TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA.....	6
4.1.3.-PET. ....	7
4.2. PROCESADO DEL ESTUDIO Y OBTENCIÓN DE IMÁGENES.....	7
5.-Información a los pacientes .....	8
6.-Dosimetría .....	8
7.- Informes .....	8
8.-Indicaciones .....	9
9. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción .....	9
10.Bibliografía .....	10

## PET-DOPA CEREBRAL

### 1.- Introducción

#### 1.1.- Nombre del radiofármaco

18F-DOPA (L-6-Fluoro 3,4-dihydroxyphenylalanine)

#### 1.2.- Posología y vía de administración

- ACTIVIDAD DOSIS: 4 mCi (1-2 MBq/Kg en el adulto). Para niños debe seguirse la recomendación de la EANM recogidas en la tarjeta de dosis pediátricas..
- VOLUMEN 1-2 ml
- RITMO INTRAVENOSO: Administración lenta durante aproximadamente un minuto. Posterior lavado con 5-10 ml de SF
- ZONA DE INYECCION vena antecubital en sitio contrario a la lesión. Evitar en lo posible la administración a través de catéteres y dispositivos permanentes.

#### 1.3.- Aspectos generales y de protección radiológica

- PRECAUCIONES GENERALES: Las de protección radiológica en manejo de radionúclidos (según ICRP: International Commission in Radiation Protection).  
Para la realización de un estudio PET/CT se le administra al paciente un radiofármaco, por lo que el paciente estará emitiendo radiación a las personas a su alrededor durante las primeras horas después de la exploración. Sin embargo, la cantidad de radiación que se emite desde el paciente es pequeña, por lo que el paciente puede llevar a cabo todas sus actividades habituales sin ningún riesgo para los demás, con la única precaución de limitar el contacto con mujeres embarazadas y niños durante el día de la exploración.
- PRECAUCIONES NIÑOS:  
CT de baja dosis (recomendaciones del Grupo de Trabajo de Pediatría de la EANM: European Association of Nuclear Medicine). Valorar sedación según edad y situación clínica.

Los niños son más sensibles a la radiación que los adultos, por ello, no es aconsejable llevar a los niños a las instalaciones de PET para evitar en la medida de lo posible su exposición a la radiación, aunque ésta sea baja.



**PET-DOPA CEREBRAL**

- **PRECAUCIONES EMBARAZADAS Y LACTANTES:**

No es deseable que una mujer embarazada acompañe a un paciente que se vaya a realizar una exploración de PET para mantener la exposición del feto tan baja como sea razonablemente posible.

De ser necesaria la realización de esta exploración durante la lactancia se debe interrumpir la misma un periodo de tiempo que depende del trazador utilizado. Se recomienda que la madre se extraiga la leche antes del examen con el fin de poder alimentar a su bebé después de la exploración. En el caso del 18 F-FDG que es el isótopo PET con mayor vida media, se debe extraer y desechar toda la leche producida durante las cuatro horas posteriores a la exploración. Después de esto se podrá reanudar la lactancia materna con normalidad.

- **PRECAUCIONES EN OTRAS CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES:**

En caso de pacientes ingresados la exposición que recibe el personal sanitario que realiza los cuidados, aun siendo trabajadoras en la fase inicial de embarazo, no supone ningún riesgo significativo. No obstante, para optimizar la protección radiológica, es suficiente con guardar las precauciones habituales de reducir el tiempo de contacto y mantener la distancia al paciente.

En caso de transporte internacional durante las primeras 24 horas, se debe tener en cuenta la posible activación de los detectores de radiación instalados en zonas comunes en algunos países. Por ello es conveniente que se le entregue la hoja de instrucciones de alta.

Si el paciente necesita justificación por escrito de la realización de la exploración y de la normas de protección radiológica a seguir tras su alta, esta será facilitada por el Servicio de Protección Radiológica (modelo de certificado: **PT-RF-308-R1: INSTRUCCIONES DE ALTA DE UN PACIENTE DE PET/CT**).

- **INSUFICIENCIA RENAL:**

La insuficiencia renal no es una contraindicación.

## PET-DOPA CEREBRAL

### 2.- Preparación del paciente

- El paciente debe de estar bien hidratado (salvo contraindicación).
- Ayuno previo de 6 horas. Sólo agua. Ingresados suspender suero glucosado y alimentación parenteral 6 h. No tomar café, caramelos, ni chicles.
- En las indicaciones neurológicas, se recomienda interrumpir cualquier tratamiento antiparkinsoniano al menos 12 horas antes de la prueba.
- Los pacientes deben permanecer en reposo sensorio-motor desde unos minutos antes y durante la fase de incorporación del radiofármaco, que será de 90 minutos.
- No se han descrito fenómenos de intolerancia y reacciones anafilácticas a la 18FDOPA.
- En las indicaciones neurológicas, la administración de 200 mg de Entacapona 1 hora antes de la inyección de fluorodopa (18F) es una práctica común. La Entacapona disminuye la pérdida metabólica de levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD) mediante inhibición de la enzima COMT.
- Se recomendará dieta hipoproteica los 3 días previos al estudio:
  - A. Deben limitarse e incluso eliminarse (PROHIBIDOS) los cereales y legumbres, los frutos secos, los huevos (especialmente la clara) y las salchichas.
  - B. Limitarse las carnes las rojas y los pescados. Por eso hay que (PREFERIDOS) preferir el cerdo y el pollo. Limitarse todos los lácteos y la mantequilla, que debe ser reemplazada por aceite.
  - C. Los alimentos preferibles (PERMITIDOS) en una dieta hipoproteica son el pan, las pastas, el arroz, todas las verduras y frutas.
- Suspender el glucagón al menos 12 horas antes de la prueba. No es necesaria la suspensión del resto de la medicación habitual.

### 3.- Instrumentación

- TOMOGRAFO PET-TC Siemens Horizon, campo de detección axial de 24 cm, y TAC de 16 coronas.
- Adaptador reposacabezas.

## PET-DOPA CEREBRAL

### 4.-Técnica de realización

- POSICION DEL PACIENTE: decúbito supino, con reposacabezas adaptado. Brazos a lo largo del cuerpo.
- TIEMPO DE REALIZACION: 1 Topograma de 5 seg, 1 TAC de 10 seg, y 1 cama de 10 min.
- EL tomógrafo debe haber pasado el QC diario. Verificar diariamente que coinciden las horas del activímetro y de la consola de adquisición, si no es así reajustar hora de consola en configuración.

#### 4.1.-ADQUISICION

- Retirar objetos metálicos antes de la adquisición.
- Vaciar la vejiga antes de la adquisición de imágenes
- Neurología: Iniciar 70 min tras la administración del radiotrazador.
- Tumores cerebrales: Iniciar 15-30 min tras la administración del radiotrazador.

##### 4.1.1.-TOPOGRAMA

- Imagen anatómica de referencia.
- 25 mA; 130 kV.
- Establecer la longitud en base al tamaño del paciente
- Corte 0.6 mm.
- Posición tubo: lateral.
- Orientación del paciente: cráneo-caudal.

##### 4.1.2.-TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA

- Estudio sin contraste ev.
- 130 kV. mA establecido por programa automático CARE DOSE4D.
- Corte 3 mm
- COMENTARIOS Y VARIANTES: Se administrará contraste ev siempre que lo precise el especialista en radiodiagnóstico teniendo en cuenta el motivo de exploración.

## PET-DOPA CEREBRAL

### 4.1.3.-PET.

- Longitud: establecer con topograma y coincidir con rango CT.
- Nº camas: 1
- Duración por cama: 15 min.

Desde la estación de adquisición se enviarán al PACS todos los cortes de TAC y las imágenes no procesadas.

#### ➤ COMENTARIOS Y VARIANTES:

##### a) ESTUDIO DINÁMICO O PRECOZ

Para cuantificación absoluta basada en modelo compartimental se puede realizar un estudio dinámico de cerebro desde la inyección durante 70 a 100 minutos.

##### b) ESTUDIO TUMORES CEREBRALES

Obtención de imágenes “estáticas” entre 15 y 30 minutos después de la inyección.

### 4.2. PROCESADO DEL ESTUDIO Y OBTENCIÓN DE IMÁGENES

- PROGRAMA DE PROCESAMIENTO: MM ONCOLOGY (Software específico de SIEMENS: Syngovia)
- FILTRO: Iterativo. . 2 Iteraciones, 8 subsets.
- Escala de color: Warm metal.
- Herramienta de rangos: establecer los cortes axiales, coronales y sagitales reorientados según el eje frontooccipital. Distancia entre imágenes= 3; Grosor de imagen= 1.
- Para el análisis semi-cuantitativo se pueden utilizar regiones de interés (ROIs) dibujadas manualmente contorneando el estriado (caudado y putamen) y una región de fondo (cortex occipital o cerebelo), basándose en las imágenes fusionadas de PET/CT.
- Guardar y enviar al PACS.

## PET-DOPA CEREBRAL

### 5.-Información a los pacientes

---

Los pacientes deben entender y firmar el consentimiento informado previamente a la canalización de la vía ev.

### 6.-Dosimetría

---

- La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad de 140 MBq, para un adulto con un peso corporal de 70 kg, es de aproximadamente 3 mSv.
  - ACTIVIDAD MÁXIMA = 185 MBq; ACTIVIDAD RECOMENDADA 140 MBq (1-2 MBq/kg)
  - DOSIS IRRADIACION CUERPO ENTERO = 0.0250 mSv/MBq en adultos.
  - ÓRGANO DIANA: Vejiga urinaria.
  - DOSIS ÓRGANOS CRITICOS: vejiga 84 mGy, útero 7,8 mGy, riñones 8,7 mGy
  - CONDICIONES QUE PUEDEN VARIAR LA DOSIMETRIA: estado de hidratación, función renal, quimioterapia, radioterapia, procesos inflamatorios, etc.
- \*Dosimetría interna de la radiación calculada de acuerdo con la publicación nº 106 de la ICRP y con los siguientes supuestos: el 100% de la actividad del flúor-18 se distribuye de manera homogénea en el cuerpo y se elimina por vía renal con una semivida biológica de 1 hora (50%) y 12 horas (50%), independientemente de la edad.

### 7.- Informes

---

- El informe se inicia con el motivo de la solicitud de la exploración.
- A continuación se indicará el tipo de técnica que se va a realizar: PET-CT DOPA CEREBRAL
- Deberá aparecer el radiofármaco y su dosis, la fecha de exploración, el tiempo transcurrido entre la administración de la dosis y la obtención de las imágenes. En aquellos casos de calidad subóptima se hará referencia en el estudio, indicando la causa.
- Igualmente se mencionará la existencia de artefactos o interferencias medicamentosas.

**Procedimiento Normalizado de trabajo de MEDICINA NUCLEAR U. PET****PET-DOPA CEREBRAL**

- Se describirán correctamente los hallazgos encontrados, tanto en el estudio PET como en el CT, planteando si es posible un diagnóstico diferencial.
- El estudio PET lo informará el Médico Nuclear, y el informe morfológico del CT lo realizará el especialista en radiodiagnóstico, si procede.
- En aquellos casos con estudios previos se comentará la evolución de los hallazgos encontrados.
- Se terminará el informe con una conclusión lo menos ambigua posible, y siempre consensuada entre los especialistas de Medicina Nuclear y Radiodiagnóstico.
- El informe será firmado por ambos especialistas con la fecha correspondiente al día en que se firma.

**8.-Indicaciones**

- El PET-CT con fluorodopa (18F) en neurología está indicada para detectar la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales del cuerpo estriado en pacientes con síndromes parkinsonianos clínicamente inciertos. Se puede utilizar para diferenciar el temblor esencial de síndromes parkinsonianos relacionados con enfermedades degenerativas que afectan el sistema nigroestriado: enfermedad de Parkinson (EP), atrofia multisistémica (AMS) y parálisis supranuclear progresiva (PSP).
- El PET-CT con fluorodopa (18F), por sí sola, no tiene capacidad para discriminar entre diferentes síndromes parkinsonianos relacionados con enfermedades degenerativas que afectan el sistema nigroestriado. Tampoco tiene capacidad discriminar entre EP con y sin temblor.

**9. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

- Carbidopa, inhibidores de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) tales como entacapona o nitecapona: la biodisponibilidad de la fluorodopa en el cerebro puede incrementarse por el tratamiento previo con inhibidores de la enzima aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD), como carbidopa, que bloquean la conversión periférica de fluorodopa a fluorodopamina, o con inhibidores de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), como entacapona y nitecapona, que disminuyen la degradación periférica de fluorodopa a 3-O-metil-6-fluorodopa.

## PET-DOPA CEREBRAL

- Se han documentado falsos negativos (hiperinsulinismo congénito en el que la captación de fluorodopa en el páncreas no era detectable) tras la administración de carbidopa.
- Glucagón: la captación de fluorodopa (18F) en el páncreas se ve afectada por el glucagón por su interacción con la función de las células beta pancreáticas.
- Haloperidol: un aumento de la dopamina intracerebral causado por el haloperidol puede aumentar la acumulación de fluorodopa (18F) en el cerebro.
- Reserpina: la reserpina puede vaciar el contenido de las vesículas intraneuronales e impedir de este modo la retención de fluorodopa (18F) en el cerebro.
- Inhibidores MAO (Monoamine Oxidasa): el uso concomitante de inhibidores MAO puede aumentar la captación de fluorodopa (18F) en el cerebro.

## 10. Bibliografía

PET-TC: aspectos de protocolo y controversias legales. Gorospe L, Vicente A, González C, García J, Lourido D, Jover R. Radiología 2008;50:207-14.

Ficha técnica DOPACIS. Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios. Texto revisado 09/2015.

Ficha técnica Entacapona Mylan 200 mg. Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios. Texto revisado 02/2017.

18F-DOPA PET/CT Physiological Distribution and Pitfalls: Experience in 215 Patients. Calabria FF, Chiaravalloti A, Jaffrain-Rea ML et al. Clin Nucl Med. 2016 Oct;41(10):753-60.

## II. Script. Acotación de errores en la triangulación

```
# -*- coding: utf-8 -*-

# =====
# PYTHON SCRIPT
# Author: Jesus Martinez
# Estimacion de errores. Metodo triangulacion.
# Cuantificacion PET-CT 18FDOPA
# =====

import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
import random

def delta(i):
    if i == 0:
        return 0
    else:
        return 1

def AB (P1, P2, P3):
    x1 = P1[0]
    y1 = P1[1]

    x2 = P2[0]
    y2 = P2[1]

    x3 = P3[0]
    y3 = P3[1]

    #Vectores
    V13 = [x3-x1,y3-y1]
    V12 = [x2-x1,y2-y1]
    #Calculo del producto escalar y del angulo
    vu = V13[0]*V12[0]+V13[1]*V12[1]
    V13M = (V13[0]**2+V13[1]**2)**(1/2)
    V12M = (V12[0]**2+V12[1]**2)**(1/2)
```



```

a = np.arccos(vu/(V12M*V13M))

#Calculo de la distancia P1-PC y definicion de Pc == C
Cx = ((y3*x2)/(x2-x3))/(np.tan(a/2)+y3/(x2-x3))
Cy = np.tan(a/2)*((y3*x2)/(x2-x3))/(np.tan(a/2)+y3/(x2-x3))

D = np.sqrt(Cx**2+Cy**2)
Ax = (1/3)*D*np.cos(a/2)
Ay = (1/3)*D*np.sin(a/2)

Bx = (2/3)*D*np.cos(a/2)
By = (2/3)*D*np.sin(a/2)
A = [Ax,Ay]
B = [Bx,By]
C = [Cx,Cy]
return(A,B,C)

fig = plt.figure()
ax = fig.add_subplot(111)
E1 = []
E2 = []
E3 = []
EA = []
EB = []
for i in range(255):
    #VALORES ALEATORIOS DE LOS ANGULOS. Parametrizacion C. Polares
    r = random.uniform(0,2*np.pi)
    l = random.uniform(0,2*np.pi)
    t = random.uniform(0,2*np.pi)
    #VALORES ALEATORIOS DE LOS RADIOS
    w= random.uniform(0,0.6)
    s= random.uniform(0,0.3)
    yr= random.uniform(0,0.3)
    P1 = [0+delta(i)*w*np.cos(r),0+delta(i)*w*np.sin(r)]
    P2 = [3+delta(i)*s*np.cos(l),0-delta(i)*s*np.sin(l)]
    P3 = [2.4+delta(i)*yr*np.cos(t),0.8+delta(i)*yr*np.sin(t)]
    if i == 0:
        plt.plot([P2[0],P3[0]], [P2[1],P3[1]], c = 'r')

```

```

plt.plot([P1[0],P2[0]], [P1[1],P2[1]], c = 'r')
plt.plot([P1[0],P3[0]], [P1[1],P3[1]], c = 'r')

P1i = P1
P2i = P2
P3i = P3

A,B,C = AB(P1,P2,P3)
if i == 0:
    Ai = A
    Bi = B
    Ci = C
    plt.plot(P1[0],P1[1],color = 'b',marker =
    '.',label = '$P_1+\epsilon_{P_1}$')
    plt.plot(P2[0],P2[1],color = 'g',marker =
    '.',label = '$P_2+\epsilon_{P_2}$')
    plt.plot(P3[0],P3[1],color = 'c',marker =
    '.',label = '$P_3+\epsilon_{P_3}$')
    plt.plot(A[0],A[1],color = 'k',marker =
    '.',label = '$A+\epsilon_A$')
    plt.plot(B[0],B[1],color = 'm',marker =
    '.',label = '$B+\epsilon_B$')

E1.append(((P1[0]-P1i[0])**2+(P1[1]-P1i[1])**2)**(1/2))
E2.append(((P2[0]-P2i[0])**2+(P2[1]-P2i[1])**2)**(1/2))
E3.append(((P3[0]-P3i[0])**2+(P3[1]-P3i[1])**2)**(1/2))
EA.append(((A[0]-Ai[0])**2+(A[1]-Ai[1])**2)**(1/2))
EB.append(((B[0]-Bi[0])**2+(B[1]-Bi[1])**2)**(1/2))
plt.plot(P1[0],P1[1],color = 'b',marker = '.')
plt.plot(P2[0],P2[1],color = 'g',marker = '.')
plt.plot(P3[0],P3[1],color = 'c',marker = '.')
plt.plot(A[0],A[1],color = 'k',marker = '.')
plt.plot(B[0],B[1],color = 'm',marker = '.')

plt.grid()
plt.legend(loc = 'best')

J = np.linspace(0,254,255)

```

```
plt.figure()
plt.plot(J,EA, label = '$E_A$')
plt.plot(J,EB, label = '$E_B$')
plt.plot(J,E2, label = '$E_2$')
plt.plot(J,E1, label = '$E_1$')
plt.plot(J,E3, label = '$E_3$')
plt.legend(loc = 'best')
plt.xlabel('Iteraciones')
plt.ylabel('Errores en los puntos')
plt.grid()

ME1 = max(E1)
ME2 = max(E2)
ME3 = max(E3)
MEA = max(EA)
MEB = max(EB)

ME1L = []
ME2L = []
ME3L = []
MEAL = []
MEBL = []

plt.figure()
for i in J:
    ME1L.append(ME1)
    ME3L.append(ME3)
    MEAL.append(MEA)
    MEBL.append(MEB)
    ME2L.append(ME2)
plt.plot(J, ME1L, label = 'Max $E_1$')
plt.plot(J, ME2L,label = 'Max $E_2$')
plt.plot(J, ME3L, label = 'Max $E_3$')
plt.plot(J, MEAL, label = 'Max $E_A$')
plt.plot(J, MEBL, label = 'Max $E_B$')
plt.grid()
plt.legend(loc = 'best')
```

### III. Tablas de resultados

#### III.1. Datos pacientes de estudio

CLASIFICACIÓN DE PACIENTES II.			
Pacientes con afección compatible con EP en diagnóstico			22
ID (Estudio) Paciente	Intervalo edad	Peso (kg)	Talla (m)
S1	[55-70]	58	1.52
S2	[55-70]	70	1.70
S3	[55-70]	85	1.70
S4	[55-70]	84	1.81
S5	[55-70]	70	1.70
S6	[55-70]	90	1.83
S7	[55-70]	76	1.62
S8	[55-70]	82	1.73
S9	[55-70]	85	1.81
S10	[55-70]	70	1.60
S11	[55-70]	53	1.52
S12	[71-85]	61	1.47
S13	[71-85]	72	1.60
S14	[71-85]	79	1.70
S15	[71-85]	51	1.49
S16	[71-85]	73	1.63
S17	[71-85]	73	1.57
S18	[71-85]	58	1.55
S19	[71-85]	67	1.65
S20	[71-85]	78	1.51
S21	[71-85]	76	1.69
S22	[71-85]	55	1.62

CLASIFICACIÓN DE PACIENTES I.			
Pacientes sin afección en diagnóstico			12
ID (Estudio) Paciente	Intervalo edad	Peso (kg)	Talla (m)
N1	[55-70]	89	1.70
N2	[55-70]	88	1.61
N3	[55-70]	77	1.64
N4	[55-70]	68	1.63
N5	[55-70]	69	1.59
N6	[55-70]	66	1.64
N7	[71-85]	60	1.65
N8	[71-85]	54	1.56
N9	[71-85]	60	1.53
N10	[71-85]	63	1.56
N11	[71-85]	69	1.72
N12	[71-85]	68	1.61

### III.2. Valores medios de parámetros de cuantificación

Pacientes con actividad conservada (sanos)		
Situación Esfera VOI	Putamen posterior Dcho.	Putamen posterior Izqdo
Media SUVpico	3,006 $\pm$ 0,785	2,941 $\pm$ 0,721
Media SUVmed	2,923 $\pm$ 0,629	3,166 $\pm$ 0,627
Media desvSUV	0,541 $\pm$ 0,126	0,450 $\pm$ 0,105
Media SUVmax	3,828 $\pm$ 0,560	3,902 $\pm$ 0,573
Media SUVmin	1,583 $\pm$ 0,396	1,85 $\pm$ 0,412
Pacientes con diagnóstico compatible con parkinsonismos		
Situación Esfera VOI	Putamen posterior Dcho.	Putamen posterior Izqdo
Media SUVpico	1,4062 $\pm$ 0,4631	1,47350 $\pm$ 0,4857
Media SUVmed	1,3625 $\pm$ 0,3351	1,4305 $\pm$ 0,3271
Media desvSUV	0,1455 $\pm$ 0,0521	0,1505 $\pm$ 0,0517
Media SUVmax	1,6465 $\pm$ 0,4852	1,7355 $\pm$ 0,483
Media SUVmin	1,0232 $\pm$ 0,3913	1,0713 $\pm$ 0,3845

**Tabla 2:** Datos medios de los parámetros de cuantificación SUV de la esfera VOI situada en el putamen posterior, añadidas las incertidumbres de los mismos a través del calculo mencionado.

Pacientes sin afección en diagnóstico		
Situación Esfera VOI	Putamen anterior Dcho.	Putamen anterior Izqdo
Media SUVpico	$3,265 \pm 0,507$	$3,215 \pm 0,584$
Media SUVmed	$3,298 \pm 0,512$	$3,490 \pm 0,573$
Media desvSUV	$0,516 \pm 0,103$	$0,460 \pm 0,112$
Media SUVmax	$4,025 \pm 0,431$	$4,191 \pm 0,453$
Pacientes con diagnóstico compatible con la enfermedad de Parkinson		
Situación Esfera VOI	Putamen anterior Dcho.	Putamen anterior Izqdo
Media SUVpico	$1,8530 \pm 0,6711$	$1,8525 \pm 0,6321$
Media SUVmed	$1,7175 \pm 0,6212$	$1,8065 \pm 0,6034$
Media desvSUV	$0,2120 \pm 0,1321$	$0,2030 \pm 0,1092$
Media SUVmax	$2,0865 \pm 0,6781$	$2,1725 \pm 0,6565$

**Tabla 3:** Datos medios en los pacientes de estudio de los parámetros obtenidos por la cuantificación SUV de la esfera VOI situada en el putamen anterior, se han añadido las incertidumbres de los mismos a través del calculo mencionado.

Pacientes sin afección en diagnóstico		
Situación Esfera VOI	Caudado Dcho.	Caudado Izqdo
Media SUVpico	$2,985 \pm 0,502$	$2,965 \pm 0,514$
Media SUVmed	$3,158 \pm 0,493$	$3,163 \pm 0,498$
Media desvSUV	$0,412 \pm 0,178$	$0,345 \pm 0,134$
Media SUVmax	$3,821 \pm 0,597$	$3,734 \pm 0,578$
Pacientes con diagnóstico compatible con la enfermedad de Parkinson		
Situación Esfera VOI	Caudado Dcho.	Caudado Izqdo
Media SUVpico	$2,2050 \pm 0,5113$	$2,2190 \pm 0,5320$
Media SUVmed	$2,3055 \pm 0,5021$	$2,3545 \pm 0,5233$
Media desvSUV	$0,2642 \pm 0,1022$	$0,2315 \pm 0,0972$
Media SUVmax	$2,7373 \pm 0,5641$	$2,7985 \pm 0,4991$

**Tabla 4:** Datos medios en los pacientes de estudio de los parámetros obtenidos por la cuantificación SUV de la esfera VOI situada en el caudado, se han añadido las incertidumbres de los mismos a través del calculo mencionado.

(Debemos recordar que todas las medidas aquí señaladas tienen unidades SUV [g/mL], pero debido a que el tejido es completamente agua y la densidad de la misma es la unidad dichas medidas se consideran adimensionales).

### III.3. Valores medios por lado y sujeto de $k_{PC}$ y $R_{PC}$

Valores medios de $k_{PC}$		
	$k_{PC}^{(i)}$	$k_{PC}^{(d)}$
Pac. con actividad conservada (sanos)	$1,0195 \pm 0,2102$	$0,9306 \pm 0,2609$
Pac. con alteraciones compatibles con EP	$0,6316 \pm 0,3711$	$0,6222 \pm 0,3556$
Valores medios de $R_{PC}$		
	$R_{PC}^{(i)}$	$R_{PC}^{(d)}$
Pac. con actividad conservada (sanos)	$0,4523 \pm 0,3210$	$0,5043 \pm 0,3198$
Pac. con alteraciones compatibles con EP	$0,1002 \pm 0,1792$	$0,0970 \pm 0,1806$

**Tabla 5:** Valores estandarizados de los coeficientes  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$  en los dos lados del estriado para pacientes con actividad conservada y para pacientes con alteraciones compatibles con EP en la captación. La desviación compone el intervalo de tolerancia para cada diagnóstico, esta ha sido calculada a través de las expresiones (19) y (20).

$k_{PC}^{(i)}$	$R_{PC}^{(i)}$	$k_{PC}^{(d)}$	$R_{PC}^{(d)}$	Alteración en la captación
0,8950	0,3743	0,9030	0,3589	Actividad Normal
1,0810	0,5621	1,0841	0,4987	Actividad Normal
0,9274	0,7512	1,1011	0,4404	Actividad Normal
0,9176	0,5689	1,1864	0,4116	Actividad Normal
1,0390	0,5402	1,1486	0,4824	Actividad Normal
0,9000	0,4321	1,0159	0,4876	Actividad Normal
0,7654	0,3903	0,8318	0,4575	Actividad Normal
0,9290	0,52025	0,9934	0,4669	Actividad Normal
0,9109	0,5374	0,8905	0,5877	Actividad Normal
0,9511	0,4660	0,9802	0,4313	Actividad Normal
0,9904	0,5463	1,0032	0,5212	Actividad Normal
0,9090	0,4573	0,9002	0,4123	Actividad Normal

**Tabla 6:** Valores experimentales de  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$ , obtenidos mediante la cuantificación SUV, distribuidos por paciente y lado sin alteraciones en la actividad dopaminérgica (sanos).

$k_{PC}^{(i)}$	$R_{PC}^{(i)}$	$k_{PC}^{(d)}$	$R_{PC}^{(d)}$	<b>Alteración. Asimetría lateral y A-P</b>
0,5593	0,0280	0,6302	0,0819	Alteración Pk Bilateral
0,5674	0,0397	0,5122	0,0205	Alteración Pk Bilateral
1,0150	0,2944	1,1399	0,2622	Alteración generalizada
0,8915	0,1248	0,6940	0,0625	Alteración generalizada Pred. Izqdo.
0,6070	0,0607	0,5092	0,0560	Alteración Pk Bilateral (Leve Pred. Izqdo.)
0,6376	0,0510	0,6452	0,0645	Alteración Pk Bilateral
0,4621	0,0647	0,4557	0,0501	Alteración Pk Bilateral
0,8377	0,1257	0,6350	0,0826	Alteración generalizada Pred. Izqdo
0,6966	0,0766	0,6629	0,0464	Alteración Pk Bilateral
0,5238	0,0838	0,6216	0,0995	Alteración Pk Bilateral (Leve Pred. Izqdo.)
0,5308	0,0318	0,6017	0,0301	Alteración Pk Pred. Izqdo.
0,4567	0,0365	0,5071	0,0609	Alteración Pk Bilateral
0,4150	0,0374	0,4094	0,0368	Alteración Pk Bilateral
0,2727	0,0245	0,5586	0,1452	Alteración Pk Pred. Izqdo. Severo
0,6847	0,1301	0,5219	0,0939	Alteración Pk Pred. Dcho.
0,8107	0,0811	0,8182	0,1145	Alteración generalizada
0,5606	0,1065	0,4732	0,0757	Alteración Pk Bilateral (Leve Pred. Dcho.)
0,6762	0,2231	0,8233	0,2223	Alteración generalizada Pred. Dcho.
0,7725	0,2318	0,8458	0,2284	Alteración generalizada
0,4667	0,0887	0,5675	0,1703	Alteración Pk Bilateral (Leve Pred. Dcho.)

**Tabla 7:** Valores experimentales de  $k_{PC}$  y  $R_{PC}$ , obtenidos mediante la cuantificación SUV, distribuidos por paciente y lado. Pacientes con presencia de alteración en la actividad dopaminérgica. Observamos en la última columna el diagnóstico realizado mediante el análisis de los dos coeficientes en cada lado, como observamos esto nos permite dar información sobre la asimetría antero-posterior y lateral de la afectación. Alteración Pk: Alteración en la captación compatible con el diagnóstico de parkinsonismos. Bilateral: Alteración homogénea en ambos lados del estriado. Alteración generalizada: Alteración severa y homogénea en el caudado y putamen. Pred: Predominio del lado de la afectación. A-P: Asimetría antero-posterior.



*Las figuras extraídas de fuentes bibliográficas tienen especificada la misma a través de su numeración en esta lista de referencias a pie de figura.*

## Referencias

- [1] Aide, N., Lasnon, C., Veit-Haibach, P., Sera, T., Sattler, B., Boellaard, R. (2017). *EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 44(S1), 17–31. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3740-2>.
- [2] Akamatsu, G., Ohnishi, A., Aita, K., Nishida, H., Ikari, Y., Sasaki, M., Kohara, N., Senda, M. (2016). *A revisit to quantitative PET with 18F-FDOPA of high specific activity using a high-resolution condition in view of application to regenerative therapy*. Annals of Nuclear Medicine, 31(2), 163–171. <https://doi.org/10.1007/s12149-016-1143-2>
- [3] Bailey, D. L., Townsend, D. W., Valk, P. E., Maisey, M. N. (2006). *Positron Emission Tomography: Basic Sciences (English Edition) (2003 ed.)*. Springer. Ch. 2, pp 13-31.
- [4] Burguera, J. A. (2008). *Imagen del transportador de dopamina en trastornos del movimiento*. SIMED Software.
- [5] Brosed, A., Universidad Internacional de Andalucía, Sociedad Española de Física Médica. (2011). *Fundamentos de física médica. Vol. 6. Medicina Nuclear*. Aula Documental de Investigación Cap. 1, 5, 7, 9.
- [6] Crespo-Jara A. (2017) *PET/CT como biomarcador precoz de respuesta en pacientes con metástasis: aportación de los microarrays de expresión génica* PhD Tesis. Escuela internacional de Doctorado. U. Católica de Murcia.
- [7] David W. Townsend, Jonathan P.J. Carney, Jeffrey T. Yap and Nathan C. Hall. (2004) *PET/CT Today and Tomorrow*. Journal of Nuclear Medicine January 2004, Vol. 45 (1 suppl) 4S-14S.
- [8] J. D. Gispert, S. Reig, R. Martínez-Lázaro, J. Pascau, M. Penedo, M. Desco. (2002) *Cuantificación en estudios PET: Métodos y Aplicaciones* Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Rev. Real Academia C.E.F.N. Vol. 96, N. 1-2, pp 13-27.

- [9] Jéssica M.F. (2011) *Evaluación de los factores metodológicos que afectan la cuantificación de imágenes PET/CT*. Tesis Maestría. Instituto Balseiro. Cap. 4, pp 55–60.
- [10] Keyes JW Jr. (1995) *SUV: standard uptake or silly useless value?* Journal of Nuclear Medicine January 1995 Oct; 36(10):1836-9. PMID: 7562051.
- [11] Ulaner, G. A. Gea Consultoría Editorial, S.L. (2020). *Fundamentos de la PET-TC en oncología* (1ª Ed.). Elsevier.
- [12] Uturbe, F. M., Lago, M. R., Alonso, R. C. (2007). *Neuroimagen. Técnicas y procesos cognitivos*. Elsevier Masson.
- [13] van Laere, K., Varrone, A., Booij, J., Vander Borght, T., Nobili, F., Kapucu, Z. L., Walker, Z., Någren, K., Tatsch, K., Darcourt, J. (2009). *EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT/PET using dopamine D2 receptor ligands, version 2*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 37(2), 434–442. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1265-z>
- [14] Visser, E. P., Boerman, O. C., Oyen, W. J. (2010). *SUV: From Silly Useless Value to Smart Uptake Value*. Journal of Nuclear Medicine, 51(2), 173–175. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.068411>